Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG
Berlin/Bergkamen
Department Allgemeine Pharmakologie

Untersuchungen über die Beeinflussung der Chromkonzentration im Serum durch eine Belastung mit Glucose oder Insulin bei stoffwechselgesunden Probanden und Erwachsenendiabetikern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christian Fojuth und Detlev Krüger
aus Berlin

1976

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG
Berlin/Bergkamen
Department Allgemeine Pharmakologie

Untersuchungen über die Beeinflussung der Chromkonzentration im Serum durch eine Belastung mit Glucose oder Insulin bei stoffwechselgesunden Probanden und Erwachsenendiabetikern

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Christian Fojuth und Detlev Krüger
aus Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. W. Losert

Korreferent: Prof. Dr.med. H. Kewitz

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17. März 1976

Unseren Eltern gewidmet,

die uns unter hohem Einsatz

das lange Studium der

Humanmedizin ermöglichten

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	7
2.	Methodik	13
2.1.	Versuchspersonen	13
2.2.	Versuchsaufbau	13
2.3.	Versuchsdurchführung	15
2.4.	Bestimmungsmethoden	16
2.4.1.	Immunologische Insulinbestimmung	17
2.4.2.	Glucosebestimmung im Blut	21
2.4.3.	Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum	23
2.4.4.	Chrombestimmung im Serum mit flammenloser Atomabsorptions-Spektrometrie	24
3.	Auswertung und Statistik	28
4.	Ergebnisse	32
4.1.	Untersuchungen an gesunden Probanden	32
4.1.1.	Oraler Glucosetoleranztest	32
4.1.2.	Intravenöser Glucosetoleranztest	34
4.1.3.	Altinsulin i.v.	35
4.1.4.	Beziehungen zwischen Blutglucose, Serum-insulin, freien Fettsäuren im Serum und Serumchrom	36
4.1.5.	Ergebnistabellen und statistische Berechnungen	39
4.2.	Untersuchungen an Erwachsenendiabetikern	54
4.2.1.	Oraler Glucosetoleranztest	54
4.2.2.	Intravenöser Glucosetoleranztest	55
4.2.3.	Altinsulin i.v.	56
4.2.4.	Beziehungen zwischen Blutglucose, Serum-insulin, freien Fettsäuren im Serum und Serumchrom	56
4.2.5.	Ergebnistabellen und statistische Berechnungen	59
4.3.	Vergleich zwischen Diabetikern und Gesunden	74
4.3.1.	Statistische Berechnungen	77
4.4.	Graphische Darstellungen	83

		Seite
5.	Diskussion	95
6.	Zusammenfassung	1o3
7.	Literaturverzeichnis	1o6
8.	Aufteilung der gemeinschaftlichen Doktorarbeit	114
9.	Lebensläufe	115
1o.	Danksagung	119

1. Einleitung

Verschiedene Untersuchungen, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, sprechen dafür, daß Spurenelemente von wichtiger Bedeutung für den intermediären Stoffwechsel sind (Tipton, 196o; Schroeder, 1967; Christian, 1969; Siegenthaler, 1973).

Hierzu gehört unter anderem Chrom in seiner dreifach positiv geladenen Form (Hopkins, Ransome-Kuti, Majaj, 1968; Mertz, 1969; Doisy, Streeten, Souma, Kalafer, Rekant und Dalakos, 1971; Hambidge, 1974). Insbesondere durch Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Mertz und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, daß Cr^{+++} enthaltende organische Verbindungen, die als "Glucosetoleranzfaktor (GTF)" bezeichnet werden, wahrscheinlich für die biologische Wirkung von Insulin von Bedeutung sind (Schwarz, Mertz, 1959; Mertz, 1967; Mertz, 1969; Mertz, Roginski, 1971; Evans, Roginski, Mertz, 1973).

Die Natur dieses Glucosetoleranzfaktors ist noch nicht im einzelnen geklärt. Es handelt sich jedoch in jedem Fall um Verbindungen mit Proteincharakter, da als Bestandteile u.a. verschiedene Aminosäuren identifiziert wurden (Mertz, Toepfer, Roginski und Polansky, 1974).

Die wesentlichsten Untersuchungen erfolgten mit mehr oder weniger rein dargestellten Cr^{+++}-haltigen Verbindungen, die aus Hefe isoliert wurden und mit Hilfe derer am Warmblüter bzw. an Warmblütergeweben die heute bekannten Zusammenhänge festgestellt wurden (Mertz, 1969; Evans, Roginski und Mertz, 1973). So konnte gezeigt werden, daß nach Erzeugung eines experimentellen Chrommangels bei Ratten eine Störung der Glucosetoleranz auftritt, die durch Zufuhr von anorganischem Chrom ($CrCl_3$) allmählich wieder behoben werden kann, während die Verabreichung von "GTF" eine sofortige Normalisierung der verminderten Glucoseverwertung zur Folge hat (Mertz und Schwarz, 1959; Schroeder, 1966). Hinweise auf Glucosetoleranzstörungen, die unter einer einseitigen, möglicherweise

chromarmen Diät auftraten und bei Zufuhr von Cr^{+++} im Trinkwasser wieder abnahmen, wurden auch an Affen erhoben (Davidson und Blackwell, 1968).

Da diese Verminderung der Glucosetoleranz nicht nur bei Belastung mit Glucose erkennbar ist, sondern auch die Wirkung von exogen zugeführtem Insulin bei Tieren mit einem Chrommangel abnimmt, kann die beobachtete Störung primär nicht auf einer verminderten Insulinsekretion beruhen, sondern muß als Behinderung der durch das Insulin selbst ausgelösten Vorgänge betrachtet werden (Roginski und Mertz, 1969). Hierfür spricht auch, daß in vitro an isoliertem Fettgewebe mit chromfreier Diät ernährter Ratten die Wirkung des Hormons auf die zelluläre Aufnahme von Glucose bzw. Glucoseanalogen (Galaktose) durch "GTF" verstärkt wird (Mertz, Roginski, 1963; Mertz, Roginski, 1971).

Anorganisches Chrom zeigt diese Wirkung nicht. Auch weitere Insulineffekte, die nur zum Teil aus der erhöhten Glucoseaufnahme in die Fettzellen resultieren (Glucoseoxidation, Lipidsynthese aus Glucose), werden durch Zusatz der chromhaltigen Verbindung gesteigert (Mertz, Roginski, 1971).

Aus weiteren Untersuchungen, die mit variablen Glucose- und Insulinkonzentrationen durchgeführt wurden, läßt sich der Schluß ziehen, daß zumindest am Fettgewebe der "GTF" keine insulinunabhängige Eigenwirkung besitzt. Ob möglicherweise für die Skelettmuskulatur, an der Insulin wie am Fettgewebe die Glucoseaufnahme und -verwertung fördert, andere Verhältnisse herrschen, ist bisher nicht eindeutig geklärt (Mertz, Roginski, 1971).

Bei der Verstärkung des Insulineffektes durch "GTF" scheint es sich jedoch um ein generelles Phänomen zu handeln, da z.B. durch Chromsubstitution von Ratten mit einem Chrommangel auch der anabole Einfluß des Hormons (Einbau von Aminosäuren in Proteine der Herzmuskulatur) gesteigert wird (Roginski und Mertz, 1969).

Ausgehend von diesen Befunden wurde die Theorie aufgestellt, daß die Reaktion des Insulins mit seinem Rezeptor an der Oberfläche der "target cells" unter Beteiligung eines dem "GTF" vergleichbaren endogenen organischen Chromkomplexes erfolgt, dessen Synthese bei einem Chrommangel gestört ist. In Übereinstimmung hiermit zeigte Insulin nach vorheriger Inkubation mit partiell gereinigtem "GTF" aus Hefe eine gesteigerte Wirkung auf die Glucoseaufnahme an epididymalem Fettgewebe in vitro (Evans, Roginski und Mertz, 1972). Im übrigen wurden dem "GTF" vergleichbare Chromverbindungen auch aus Warmblütergeweben, wie z.B. der Schweineniere, extrahiert (Mertz und Schwarz, 1959).

Ob diese Zusammenhänge eine pathophysiologische Bedeutung für Glucosetoleranzstörungen beim Menschen besitzen, ist noch weitgehend unklar. Es ist zwar bekannt, daß bei manchen Erwachsenendiabetikern nicht nur die Insulinsekretion gestört ist, sondern auch Anhaltspunkte für eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit bestehen. Dieser Effekt läßt sich jedoch ohne weiteres durch die in den meisten Fällen bestehende Fettsucht erklären, die durch Verminderung der Insulinrezeptoren zu einer herabgesetzten Empfindlichkeit der "Zielgewebe" gegenüber dem Hormon führt (Pfeiffer, 1971; Whichelow und Butterfield, 1971; Kahn, Neville und Roth, 1973; Sole, Goldfine, Roth, Kahn und Neville, 1974; Archer, Gorden und Roth, 1975; Olefsky und Reaven, 1975).

Untersuchungen, die von verschiedenen Arbeitsgruppen zur Frage durchgeführt wurden, ob nicht auch ein Chromdefizit und ein daraus resultierender Mangel an endogenem "GTF" für den Schweregrad der Stoffwechselstörung bei Diabetikern verantwortlich ist, haben einige Hinweise auf einen derartigen Zusammenhang ergeben. So beobachteten Glinsmann und Mertz (1966) bei drei von sechs Erwachsenendiabetikern eine Verbesserung der Glucosetoleranz bei langfristiger Zufuhr von Chrom. Ähnliche Ergebnisse wurden von Levine, Streeten und Doisy (1968) mitgeteilt, die bei vier von zehn Patienten eine

Verbesserung der Glucosetoleranz durch tägliche Behandlung mit Chrom erzielten. Angaben über die Gewichtsentwicklung dieser Patienten, die über einen Zeitraum bis 12o Tagen behandelt wurden, fehlen in beiden Publikationen.

Etwas eindeutigere Befunde existieren demgegenüber zum Chrombestand bei jugendlichen Diabetikern: So haben Untersuchungen über den Chromgehalt im Haar von 19 diabetischen Kindern erheblich geringere Konzentrationen als bei einem Kollektiv gleichaltriger Stoffwechselgesunder ergeben (Hambidge, Rodgerson, O'Brien, 1968). Die Analyse der Haarzusammensetzung wurde hierbei deshalb durchgeführt, weil nach anderen Befunden diese Methode als brauchbares Verfahren zum Nachweis des Bestandes an Spurenelementen einschließlich des Chroms im Körper gelten kann (Strain, Steadman, Lankau, Berliner und Pories, 1966; Kopito, Byers und Schwachman, 1967; Perkons, Jervis, 1966; Prasad, 1967). Wenn die erwähnten Befunde insgesamt auch kein Beweis für einen Zusammenhang zwischen einer Störung des Chromstoffwechsels und dem Schweregrad der Kohlenhydrattoleranzstörung bei Diabetikern sind, so muß diese Möglichkeit doch zumindest berücksichtigt werden.

Für einen grundsätzlichen Zusammenhang zwischen Veränderungen des Chrombestandes und Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels sprechen nämlich auch Untersuchungen an Schwangeren und Frauen unter einer Gestagenmedikation. In beiden Fällen werden Verminderungen der Glucosetoleranz beschrieben, die i.allg. mit einer Erhöhung der Insulinsekretion einhergehen und durch ein geringeres Ansprechen auf das Hormon erklärt werden (O'Sullivan, Snyder, Sporer, Dandrow jr. und Charles, 197o; Spellacy, Buhi, Birk und McCreary, 1971; Spellacy, McLeod, Buhi und Birk, 1971; Davidson und Burt, 1973; Vermeulen und Thiery, 1974; Mauvais-Jarvis und Plouin, 1975; Bennink und Schreurs, 1975). Nach Befunden von Hambidge und Rodgerson (1969) lag der Chromgehalt von elf Schwangeren im Durchschnitt um mehr als 6o % unter dem bei zehn Nichtschwangeren gemessenen Wert. Ebenso wurden auch

ein erniedrigter Chromgehalt im Haar von Frauen gemessen, die gestagenhaltige Medikamente (orale Kontrazeptiva) einnahmen (Behne 1972).

In ähnlicher Weise, wie ein vor allem tierexperimentell gut dokumentierter Einfluß von Chrom auf die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels diskutiert wird, bestehen auch Hinweise darauf, daß der Chromstoffwechsel seinerseits durch Insulin oder Änderungen der Blutglucose beeinflußt wird. Während der chromabhängige Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel zwar im Ausmaß und der Häufigkeit der bisherigen Beobachtungen schwankt, aber stets die gleiche Tendenz anzeigt, lassen die Mitteilungen über Verschiebungen des Chrombestandes in den untersuchten Körperflüssigkeiten keine einheitliche Richtung erkennen. Nach Beobachtungen von Levine, Streeten und Doisy (1968), Behne und Diel (1972) sowie Glinsmann, Feldman und Mertz (1966) führt eine orale Glucosebelastung oder intravenöse Insulininjektion zu einer deutlichen, wenn auch vorübergehenden Steigerung der Chromkonzentration im Serum. Bei einigen Diabetikern bzw. älteren Personen mit verminderter Glucosetoleranz war dieser Effekt nicht oder weniger deutlich meßbar (Glinsmann, Feldman und Mertz, 1966; Levine, Streeten u. Doisy, 1968).

Eine Steigerung des Serumchroms nach oraler Glucosegabe wurde auch bei Untersuchungen an Frauen während oder kurz nach der Schwangerschaft beobachtet, wobei kurz vor der Geburt eine deutliche Tendenz zu einer geringeren oder fehlenden Reaktion erkennbar war (Hambidge 1971). Sowohl bei den Diabetikern als auch den Schwangeren wurde dieses Verhalten als ein weiteres Indiz für einen Chrommangel mit den sich daraus für den Kohlenhydratstoffwechsel ergebenden Folgen gewertet.

Zu völlig entgegengesetzten Resultaten gelangten Davidson und Burt (1973), die bei normalen Frauen nach i.v. Glucosebelastung oder oraler Glucosegabe regelmäßig einen prompten und anhaltenden Abfall des Chromgehaltes im Serum feststell-

ten. Bei Schwangeren wurde dieser Effekt nicht beobachtet. Die gleichen Autoren berichten auch, daß die Chromausscheidung im Urin nach oraler Glucoseaufnahme bei gesunden Probanden - Männer und Frauen - abnimmt (Davidson, Burt und Parker, 1974). Schroeder (1968) teilt dagegen mit, daß die renale Chromelimination nach einem oralen Glucosetoleranztest ansteigt.

Ausgehend von diesen Diskrepanzen wurde in der vorliegenden Studie versucht, eine Klärung über Richtung und Umfang von Chromveränderungen im Serum bei Gesunden und Diabetikern, d.h. Personen mit normaler oder pathologischer Glucosetoleranz, herbeizuführen.

Da abgesehen von den unterschiedlichen Mitteilungen über positive und negative Veränderungen des Serumchroms bisher auch unklar war, ob die absolute Höhe der Blutzuckerkonzentration, ein Blutglucoseanstieg oder -abfall, bzw. das auf den Glucosereiz freigesetzte Insulin, primär diese Reaktionen auslöst, wurden die Untersuchungen nicht nur nach oraler und intravenöser Glucosebelastung, sondern auch nach i.v. Insulininjektion durchgeführt. Die Versuche wurden so angelegt, daß aus dem unterschiedlichen Ausmaß und zeitlichen Ablauf der resultierenden Änderungen von Blutglucose, Seruminsulin und freien Fettsäuren im Serum Rückschlüsse auf den auslösenden Mechanismus beobachteter Chromveränderungen gezogen werden konnten.

2. Methodik

2.1. Versuchspersonen

Die Untersuchungen wurden unter klinischen Bedingungen an zwei Kollektiven durchgeführt: Das erste Kollektiv (A) setzte sich aus elf kohlenhydratstoffwechselgesunden Männern im Alter von 23 bis 67 Jahren und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 79,8 (72 - 92,6) kg zusammen. Das zweite Kollektiv (B) bestand aus zehn Erwachsenendiabetikern im Alter zwischen 55 und 75 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 64,8 (44-89,5) kg. Der Stoffwechsel dieser Patienten wurde ausschließlich mit Diät und oralen Antidiabetica kontrolliert. Die Diagnose des Diabetes mellitus (bzw. sein Ausschluß) beruhte auf verschiedenen diagnostischen Maßnahmen und der (fehlenden) klinischen Symptomatik vor Beginn der Studie. (siehe Übersicht auf S. 13a)

2.2. Versuchsaufbau

An jedem Probanden wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen drei Stoffwechseluntersuchungen durchgeführt:

1. ein Glucosetoleranztest nach oraler Belastung mit 75 g Glucose in Form einer 25 %igen Lösung, die innerhalb von drei Minuten getrunken wurde;
2. ein Glucosetoleranztest nach i.v. Injektion von o,5 g Glucose/kg KG (2o %ige Lösung), die innerhalb von drei Minuten injiziert wurde;
3. ein Insulinbelastungstest nach i.v. Gabe von einer I.E. Alt-Insulin (Alt-Insulin Hoechst^{R}). Das Injektionsvolumen betrug 5o ml (o,9 %ige NaCl-Lösung). Die Injektion erfolgte ebenfalls innerhalb von drei Minuten.

Während jeder Untersuchung wurden 14 Blutabnahmen vorgenommen. Im venösen Vollblut wurde die Glucosekonzentration bestimmt, in dem daraus durch Zentrifugation gewonnenen Serum

Übersicht über Größe und Gewicht der Probanden (Gruppe A), bzw. Patienten (Gruppe B)

Kollektiv A	Körpergröße (cm)	Gewicht (kg)	Bemerkungen
1	18o	72	
2	185	84	
3	181	78	
4	182	76	
5	19o	81	
6	188	92,6	
7	168	91	
8	165	81	
9	17o	76,5	
1o	172	72	
11	178	74	

Kollektiv B			Behandlung des Diabetes mit Diät	Sulfonylharnstoffderivate	Biguanide*
11	164	74,2	+	T	-
12	155	61	+	T	-
13	164	52	+	T	-
14	158	57	+	T	-
15	155	44	+	T	-
16	18o	82,4	+	T	Ph
17	167	58,5	+	T	-
18	164	5o	+	T	-
19	174	79,3	+	-	-
2o	171	89,5	+	-	-

*T = Tolbutamid
Ph = Phenformin

außerdem der FFS-, Insulin- und Chromgehalt. Die Reihenfolge der Untersuchungen war für jeden Probanden durch folgendes Randomisierungsschema vorgegeben:

Probanden-Nr.	Reihenfolge der Verfahren		
A 1	Insulin i.v.	Glucose i.v.	Glucose oral
A 2	Glucose i.v.	Glucose oral	Insulin i.v.
A 3	Insulin i.v.	Glucose oral	Glucose i.v.
A 4	Glucose oral	Glucose i.v.	Insulin i.v.
A 5	Glucose oral	Insulin i.v.	Glucose i.v.
A 6	Glucose i.v.	Glucose oral	Insulin i.v.
A 7	Insulin i.v.	Glucose i.v.	Glucose oral
A 8	Glucose i.v.	Insulin i.v.	Glucose oral
A 9	Insulin i.v.	Glucose oral	Glucose i.v.
A 1o	Glucose i.v.	Insulin i.v.	Glucose oral
A 11	Glucose oral	Glucose i.v.	Insulin i.v.

Probanden-Nr.	Reihenfolge der Verfahren		
B 1	Glucose oral	Insulin i.v.	Glucose i.v.
B 2	Glucose oral	Glucose i.v.	Insulin i.v.
B 3	Glucose i.v.	Glucose oral	Insulin i.v.
B 4	Glucose oral	Insulin i.v.	Glucose i.v.
B 5	Glucose i.v.	Insulin i.v.	Glucose oral
B 6	Insulin i.v.	Glucose oral	Glucose i.v.
B 7	Insulin i.v.	Glucose i.v.	Glucose oral
B 8	Insulin i.v.	Glucose i.v.	Glucose oral
B 9	Glucose i.v.	Glucose oral	Insulin i.v.
B 1o	Insulin i.v.	Glucose oral	Glucose i.v.

2.3. Versuchsdurchführung

Bei allen Untersuchungen wurden nur Kunststofflaschen, -röhrchen, -braunülen^{R}, -spritzen und -pipetten verwendet, da Polyäthylen auf Grund seiner Unpolarität als optimales Gefäßmaterial zur direkten Metallspurenanalyse gilt (Buttgereit, 1972). Außerdem wurden alle Gefäße, die der Chrombestimmung im Serum dienten, zweimal mit bidestilliertem Wasser gespült und anschließend in einem Brutschrank getrocknet.

Jeder Proband war zu Beginn der Untersuchungen zwölf Stunden nüchtern und lag während des gesamten Versuchsablaufs im Bett. Nach Anlegen einer Braunüle^{R} und sofortiger Blutentnahme (Zeitpunkt:-6o min) wurde eine i.v. Dauerinfusion mit o,9 %iger NaCl-Lösung zum Offenhalten der Plastikkanüle und zur Substitution des durch die Blutabnahmen bedingten Volumendefizits durchgeführt. Während der ersten Stunde des Versuches erfolgten weitere Blutentnahmen zu den Zeitpunkten -5o min, -4o min, -2o min und $\pm$ o min vor den eigentlichen Belastungstesten. Unmittelbar nach der Blutentnahme zum Zeitpunkt $\pm$ o min wurde nach dem beschriebenen Verfahren entweder Glucose p.o. eingenommen oder Glucose bzw. Insulin i.v. injiziert. Danach erfolgten nach +5 min, +1o min, +15 min, +2o min, +3o min, +45 min, +6o min, +9o min und +12o min weitere neun Blutentnahmen.

Jede Blutentnahme begann mit dem Einlaufen oder Anziehen von ca. 6 ml Blut in ein erstes Röhrchen zur Bestimmung der Blutglucose, der freien Fettsäuren und des Insulins im Serum. Anschließend wurden ca. 4 ml Blut für die Chromanalyse in einem zweiten Kunststoffröhrchen aufgefangen. Dieses Röhrchen wurde sofort verschlossen, das Blut zentrifugiert und das Serum in ein weiteres verschlossenes Kunststoffläschchen pipettiert. Die Aufbewahrung dieser Fläschchen erfolgte bis zur Analyse des Spurenelements bei -2o^{o}C. In gleicher Weise wurden parallel zu jedem dritten Patienten Proben behandelt, die anstelle von Blut 4 ml bidestilliertes Wasser enthielten.

Die Blutglucosebestimmung erfolgte am jeweiligen Untersuchungstage. Für die spätere Insulin- und FFS-Bestimmung wurde das durch Zentrifugation erhaltene Serum eingefroren.

2.4. Bestimmungsmethoden

Da die Insulin- und FFS-Messungen wegen der großen Probenzahl nicht an einem Tage durchgeführt werden konnten, andererseits aber bei verschiedenen Bestimmungsansätzen - insbesondere bei der radioimmunologischen Insulinbestimmung - geringfügige Schwankungen in der absoluten Höhe der Meßwerte auftreten können, erfolgten diese Analysen nach folgendem Randomisierungsschema, wobei die Buchstaben- und Zahlenkombinationen dem auf Seite 14 angegebenen Code für die 21 gesunden Probanden und Diabetiker entsprechen:

1. Ansatz:	A 1	A 6	B 6
2. Ansatz:	B 1	A 2	A 7
3. Ansatz:	B 7	B 2	A 3
4. Ansatz:	A 8	B 8	B 3
5. Ansatz:	A 4	A 9	B 9
6. Ansatz:	B 4	A 5	A 1o
7. Ansatz:	B 1o	B 5	A 11

Dadurch sollte vermieden werden, daß ggf. auftauchende Tagesschwankungen nicht ausschließlich auf eine bestimmte Gruppe entfielen. In einem Ansatz wurden jeweils die Proben aller drei Belastungsteste von je drei Probanden bestimmt. Jede Meßreihe umfaßte also 3 x 3 x 14 = 126 Insulin- bzw. FFS-Bestimmungen.

2.4.1. Immunologische Insulinbestimmung (nach Hales und Randle)

Prinzip:

Das Prinzip dieses radioimmunologischen Hormonnachweises beruht auf einer Bindung des Insulins an einen spezifischen Antikörper mit anschließender Trennung des gebundenen und freien Hormons durch eine zweite Immunreaktion, bei der der Antigen-Antikörperkomplex durch einen gegen den Insulinantikörper gerichteten zweiten Antikörper präzipitiert wird. Der Meßansatz enthält eine definierte Menge ^{125}J-markiertes Insulin, das bei der Bindung an den Insulinantikörper mit dem zugleich vorhandenen unmarkierten Hormon konkurriert. Bei steigenden Konzentrationen an freiem Insulin wird weniger radioaktives Hormon gebunden und umgekehrt. Aus dem Prozentsatz der gebundenen und präzipitierten Radioaktivität können daher Rückschlüsse auf den Gehalt der Meßprobe an unmarkiertem Insulin gezogen werden.

Nach diesem Prinzip wurden verschiedene Verfahren zur Insulinbestimmung entwickelt. Bei dem von Morgan und Lazarow (Morgan u. Lazarow 1962, 1963; Morgan, Sorenson und Lazarow 1964) entwickelten Verfahren werden zunächst radioaktives Insulin und nicht markiertes Hormon (Eichwerte, Meßproben) mit dem Insulinantikörper inkubiert. Danach erfolgt in einem weiteren Schritt die Trennung des an das Antiserum gebundenen markierten und unmarkierten Insulins von dem freien Anteil durch Zugabe des zweiten Antikörpers. Das ausfallende Präzipitat wird durch Zentrifugation vom Überstand mit dem nichtgebundenen Insulin getrennt und anschließend der Radioaktivitätsgehalt in beiden Phasen bestimmt.

Die bei der vorliegenden Studie verwendete Methode von Hales und Randle (1963) unterscheidet sich bei gleichem Grundprinzip durch Einsparung des zweiten Inkubationsschrittes. Dies wird durch folgende Variationen ermöglicht:

a) Der Insulinantikörper liegt vor Zugabe des radioaktiven und nicht radioaktiven Insulins bereits in präzipitierter

Form, d.h. an den präzipitierenden zweiten Antikörper gebunden, vor.

b) Radioaktives und nicht radioaktives Insulin werden dem Reaktionsansatz nicht gemeinsam zugesetzt, sondern zunächst wird das unmarkierte Hormon zugesetzt und reagiert mit dem Insulinantikörper. Erst danach erfolgt die Zugabe von ^{125}J-Insulin, das mit dem noch nicht durch unmarkiertes Insulin besetzten Anteil des Antikörpers reagiert.

c) Im Gegensatz zu dem Verfahren von Morgan und Lazarow erfolgt außerdem die Trennung von freiem und gebundenem (präzipitiertem) Insulin nicht durch Zentrifugieren sondern Abfiltrieren des Präzipitats.

Reagenzien:

Die Bestimmung wird mit Reagenzien durchgeführt, die vom Radiochemical Centre, Amersham (England), über die Fa. Buchler und Co., Braunschweig, in Form einer standardisierten Testpackung ('Insulin Immuno Assay Kit') geliefert werden.

Wegen geringer Strukturdifferenzen zwischen Insulinen verschiedener Tierarten ist eine Artspezifität der Antikörper nicht auszuschließen. Die gelieferten Kits enthalten Anti-Schweineinsulin-Antikörper. In der hier beschriebenen Versuchsanordnung reagiert dieser Antikörper in praktisch gleicher Weise mit Rinder-, Menschen- und Schweineinsulin, so daß jede dieser Insulinarten prinzipiell verwendet werden kann. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde ^{125}J-Rinderinsulin als "Tracer" und Humaninsulin als Eichsubstanz benutzt.

Die gelieferten Reagenzien setzen sich in folgender Weise zusammen:

1. Insulinbindungsreagenz:
   Der durch Immunisierung von Meerschweinchen mit Schweineinsulin gewonnene Antikörper wurde mit einem gegen Meerschweinchenglobulin gerichteten Antiserum vom Kaninchen präzipitiert und dieses Präzipitat anschließend gefriergetrocknet. Bei Zugabe von 8 ml Puffer A (s.u.) enthält

jedes Fläschchen Meerschweinchen-Antiinsulin-Präzipitat in einer Verdünnung von 1 : 16 ooo, das geeignet ist, 4o % der Standardmenge von 25o pg ^{125}J-Insulin zu binden.

2. ^{125}J-Insulin:
Jede Testflasche enthält o,1 µg (= 2,43 mE) ^{125}J-Rinderinsulin (= 5 µCi ^{125}J) in 1 ml Puffer A (s.u.).

3. Insulinstandard:
Jedes Fläschchen enthält 2 mE kristallisiertes Humaninsulin. Durch Zugabe von 1o ml Puffer B (s.u.) wird daraus eine Stammlösung von 2oo µE Insulin/ml hergestellt.

Alle Verdünnungen erfolgen mit 4o mM Phosphatpuffer unter Zusatz von o,5 %igem Rinderserumalbumin und o,6 mM Thiomersalat. Er wird in folgenden Modifikationen angesetzt:

Puffer A:

$NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$	6,2 g
Thiomersalat	o,25 g
Rinderserumalbumin (reinst, Behringwerke, Marburg a.d.Lahn)	5,o g
Aqua dest.	ad 1ooo,o

Nach Einstellung des pH-Wertes auf 7,4 mit 2M NaOH

Puffer B:

Na Cl	9,o g
Puffer A	ad 1ooo,o

Puffer C:

Rinderserumalbumin (reinst)	39,o g
Puffer A	ad 1ooo,o

Puffer A dient zur Verdünnung des Insulinbindungsreagenz und des ^{125}J-Insulins. Puffer B dient zur Herstellung der Insulin-Standardlösungen. Mit der als Puffer C bezeichneten Lösung wird das Antigenantikörperpräzipitat vor der Bestimmung des Radioaktivitätsgehaltes gewaschen (s. Durchführung).

Durchführung:

Das nach Zugabe von 8 ml Puffer A hergestellte Insulinbindungsreagenz wird unverdünnt verwendet.

Aus der gelieferten ^{125}J-Insulinlösung sind durch eine 4o-fache Verdünnung mit Puffer A eine "Arbeitslösung" hergestellt, deren Insulinkonzentration 2,5 ng/ml (~6o µE/ml) beträgt.

Aus der mit Puffer B angesetzten Standard-Stammlösung (2oo µE Insulin/ml) wird durch weitere Verdünnung mit demselben Puffer eine Eichreihe mit Insulinkonzentrationen von (o); 12,5; 25; 37,5; 5o; 75; 1oo und 175 µE/ml hergestellt.

Im Eisbad werden in Eppendorf-Plastikgefäßen Proben von je o,1 ml der Insulinstandardlösungen sowie der zu analysierenden Seren vorgelegt (Dreifachbestimmung). Nach Zugabe von je o,1 ml Bindungsreagenz werden die Proben gut durchgemischt und anschließend für 6 Std bei 4° C inkubiert. Danach werden o,1 ml der radioaktiven Arbeitslösung (= 25o pg ~6 µE ^{125}J-Insulin) zugesetzt. Nach erneuter Durchmischung wird für 18 Std wiederum bei 4° C inkubiert.

In gleicher Weise werden Proben behandelt, denen initial weder unmarkiertes Insulin noch Insulinbindungsreagenz zugesetzt wird. Diese Proben, die zum Volumenausgleich einen entsprechend höheren Anteil des Puffers B enthalten, dienen der Feststellung der sog. unspezifischen, d.h. nicht durch Insulinantikörper bedingten Bindung der Radioaktivität.

Die Trennung des an den vorpräzipitierten Antikörper gebundenen ^{125}J-Insulins von der freien Aktivität erfolgt durch Mikrofiltration (Millipore-Zelluloseacetat-Filter). Die abfiltrierten Präzipitate werden 2 x mit o,1 ml Puffer C gewaschen.

Die Bestimmung des Radioaktivitätsgehaltes der Filter und damit des an den Antikörper gebundenen markierten Insulins erfolgt mit einem Meßgerät zum Nachweis von γ-Strahlen (Bohrloch-Kristall-Szintillationszähler der Fa. Nuclear Chikago).

Auswertung:

Von dem in der Dimension ipm (cpm) ermittelten Radioaktivitätsgehalt der Eich- und Meßwerte wird zunächst der auf eine unspezifische Bindung zurückzuführende Anteil abgezogen. Die Nettoimpulsraten aller Eich (c_E)- und Meßwerte (c_P) werden nach der Formel $c_O/c_{E,P}$ als Kehrwert ihres Verhältnisses zur maximalen ^{125}J-Bindung ohne Anwesenheit von nicht-markiertem Insulin (c_O) errechnet. Die auf diese Weise für die Eichwerte ermittelten Werte werden gegen ihren Insulingehalt aufgetragen. Im verwendeten Konzentrationsbereich ist die hierbei entstehende Kurve linear. Von ihr kann die Insulinkonzentration der Meßproben abgelesen werden.

2.4.2. Glucosebestimmung im Blut

Prinzip:

Die Messung der Glucosekonzentration im Blut erfolgt nach einer von Huggett und Nixon (1957) publizierten Methode unter Verwendung standardisierter Reagenzien.

Das Prinzip beruht auf der Oxidation von Glucose in Gegenwart von Luftsauerstoff durch das Enzym Glucoseoxidase (GOD). Hierbei entsteht zugleich stöchiometrisch Wasserstoffperoxid, das bei Anwesenheit des Wasserstoffdonators o-Dianisidinhydrochlorid und des katalysierenden Enzyms Peroxidase (POD) in H_2O übergeführt wird. Das o-Dianisidinhydrochlorid wird dabei zu einem rotbraun gefärbten Chinon oxidiert, das Licht bei λ = 436 nm absorbiert und damit der photometrischen Bestimmung zugänglich ist.

Reagenzien:

Die benötigten Reagenzien bzw. Lösungen sind in der "Biochemica -Test-Kombination Blutzucker$^{(R)}$" der Fa. Boehringer Mannheim GmbH enthalten. Sie bestehen aus:

1. Pufferenzymgemisch: Der konfektionierte Packungsinhalt wird im angegebenen Volumen Aqua bidest. gelöst und ergibt einen o,1 M Phosphatpuffer, pH = 7,o, mit einem Gehalt von 4o µg POD/ml und 25o µg GOD/ml. Die fertige Lösung ist bei 4° C ca. drei Wochen haltbar.

2. Chromogen (6,6 mg o-Dianisidinhydrochlorid/ml): Unmittelbar vor der Verwendung werden Chromogen- und Pufferenzymlösung im Verhältnis 1 : 1oo zusammengegeben.

3. Glucose-Standard-Lösung (91 µg Glucose/ml): Unter Berücksichtigung der zur Eiweißausfällung notwendigen elffachen Verdünnung der Blutproben entspricht diese Konzentration einem Glucosegehalt von 1oo mg/1oo ml.

Durchführung:

o,1 ml Vollblut werden unter Zusatz von 1,o ml Uranylacetat-Lösung enteiweißt und für 1o min bei 3ooo U/min zentrifugiert. 5,o ml der Puffer-Enzym-Chromogenlösung werden zu jeweils o,2 ml des abzentrifugierten klaren Überstandes hinzupipettiert. Nach guter Durchmischung werden die Proben 35 min bei Zimmertemperatur inkubiert. Dann wird die Extinktion E des entstandenen Farbstoffes mit Hilfe eines Spektrophotometers (Fa. Eppendorf) bei λ = 436 nm (s.o.) gemessen. In gleicher Weise wird mit Proben verfahren, die statt des enteiweißten Blutüberstandes o,2 ml Glucose-Standard oder o,2 ml Aqua bidest. (Leerwert) enthalten.

Auswertung:

Unter Berücksichtigung des Leerwertes und des Glucosestandards (= 1oo mg Glucose/1oo ml) werden die Glucosekonzentrationen der Blutproben nach der Formel

$$c = \frac{E_{Probe} - E_{Leerwert}}{E_{Standard} - E_{Leerwert}} \cdot 1oo \text{ (mg/1oo ml)}$$

errechnet.

2.4.3. Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum

Prinzip:

Die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum wurde nach der Methode von Duncombe (1963) gemessen.

Unveresterte Fettsäuren bilden mit Kupfer Salze, die fast unlöslich in Wasser sind. Im organischen Lösungsmittel Chloroform dagegen sind sie gut löslich. Diese Salze bilden mit substituierten Carbaminaten (Diäthyldithiocarbamat) gelb gefärbte Komplexe, deren Farbintensität proportional der Konzentration an freien Fettsäuren ist und bei λ = 44o nm gemessen wird.

Durchführung:

o,2 ml Serum und 2 ml Phosphatpuffer (o,1 M; pH 6,2) werden in ein Schliffzentrifugenglas pipettiert, in dem schon 6 ml Chloroform vorgelegt sind. Nachdem 1o min geschüttelt worden ist, erfolgt eine Trennung der Phasen durch Zentrifugation. Die obere, wäßrige Phase wird mit einer an ein Vakuum angeschlossenen Kapillare abgesaugt. In die zurückgebliebene Chloroformphase werden 2 ml einer Lösung pipettiert, die zur Hälfte aus 6,45 %iger $Cu(NO_3)_2 \cdot 3\ H_2O$-Lösung, zu 45 % aus 1 M Triäthanolamin-Lösung und zu 5 % aus 1 N Essigsäure besteht. Es wird wiederum 1o min lang geschüttelt und anschließend für die gleiche Zeit bei 3ooo U/min zentrifugiert. Die wäßrige Phase wird erneut abgesaugt. Zur Entfernung des restlichen Wassers wird das zurückbleibende Chloroform filtriert. Je 3 ml Filtrat werden in ein Reagenzglas gegeben und mit 1 ml o,1 %iger Diäthyldithiocarbamat-Lösung in Alkohol versetzt. Nach Umschütteln bildet sich ein braungelber Farbstoff, dessen Extinktion E gegen einen Reagenzienleerwert mit einem Spektrophotometer (Fa. Beckmann) bei λ = 44o nm (s.o.) gemessen wird.

Wie die unbekannten Meßproben wird ein Standard behandelt, bei dem initial nicht 6 ml reines Chloroform, sondern 6 ml Chloroform mit einem Absolutgehalt von o,2 μval Palmitinsäure

vorgelegt werden. Nach Zugabe von 4 ml Phosphatpuffer und o,2 ml Aqua bidest. entspricht diese Probe dem Meßansatz eines Serums mit einer Palmitinsäurekonzentration von 1 mval/l.

Auswertung:

Die Berechnung der FFS-Konzentration c der Seren erfolgt nach der Formel

$$c = \frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \quad (mval/l).$$

Die bei wiederholter Messung gleicher Proben auftretende Fehlerbreite (Standardabweichung s) beträgt maximal ± 1o% (Duncombe, 1964).

2.4.4. Chrombestimmung im Serum mit flammenloser Atomabsorptions-Spektrometrie

Vorbemerkungen und Prinzip der Methode:

Die Atomabsorptions-Spektrometrie (= AAS) gilt als Methode der Wahl für die Metallspurenanalytik in verschiedenen Matrices (Buttgereit, 1972 a; Davidson und Secrest, 1972). Dieses physikalisch-chemische Verfahren (Buttgereit, 1972 b) wurde um 1955 als analytische Methode von Walsh (Walsh, 1955) eingeführt. Bedingt durch das konventionelle Zerstäuber-Brenner-System reichen jedoch die in der klassischen Flammen-Atomabsorptions-Spektrometrie erzielte Nachweisgrenzen zur Metallbestimmung in biologischen Materialien nicht aus.

Demgegenüber bietet die von uns benutzte flammenlose Atomabsorptions-Spetrometrie den Vorteil, bei einem minimalen Volumenbedarf bis herab in den Nanoliterbereich gleichzeitig für viele Elemente eine Erhöhung der Empfindlichkeit und eine Verbesserung der Nachweisgrenze bis zu $1o^{-13}$ g absoluter Metallmenge zu erreichen. Dies wird möglich, da anstelle der schnell brennenden Flamme als Atomisierungsmedium ein durch Ohm'sche Widerstandsheizung betriebener Hohlzylinder aus Graphit (Massmann, 1968) verwendet wird, der als Absorptionsküvette dient.

Die zu untersuchenden Proben werden in dem zum Glühen gebrachten Graphitrohr atomisiert, das sich im Meßstrahlengang eines Atomabsorptions-Spektrometers befindet. Die hier freiwerdenden und zur Lichtabsorption angeregten Atome verweilen in dem Graphitrohr (und somit im Meßstrahl) etwa 1ooomal länger als in einer offenen Flamme, bei der die Atome infolge der Flammenströmung schon in wenigen Millisekunden durch den Meßstrahl transportiert werden (Massmann, 1967). Ferner ist der Atomisierungsvorgang in dem glühenden Graphitrohr weitgehend frei von den Störungen, die normalerweise von der Flamme selbst verursacht werden (z.B. Oxidbildung), da die Atomisierung in der Graphitrohrküvette in einer Schutzgasatmosphäre erfolgt.

Verwendete Geräte

Die direkte Analyse des Chromgehaltes im Serum wurde mit dem Perkin-Elmer-Atomabsorptions-Spektrometer 4o3 vorgenommen, in das die Graphitrohrküvette HGA-72 eingebaut ist. Das Gerät ist mit der dazu gehörenden Registriereinrichtung 56 M gekoppelt. Gemessen wurde bei einer Wellenlänge von λ = 357,9 nm und einer Spaltbreite von 4 mm.

Untersuchungsgang:

Da Trocknung, Veraschung und Atomisierung bei der benutzten Graphitrohrküvette durch variable zeitgesteuerte Temperatureinstellung in einem Arbeitsgang erfolgen, wird die vorherige Aufarbeitung der zu analysierenden Seren auf ein Minimum reduziert.

Die tiefgefrorenen Seren werden aufgetaut und kommen wie zuvor auch weiterhin nur mit Polyäthylengefäßen in Kontakt. Um wirklich jegliche Kontamination mit Chromspuren auszuschließen, werden diese Gefäße, ebenso wie die zu benutzenden Eppendorf-Mikropipetten, mit HNO_3 und anschließend mehrmals mit bidestilliertem Wasser gereinigt.

Die Probenvorbereitung erfolgt in der Weise, daß jeweils ein Teil Serum (5oo µl) und ein Teil bidestilliertes Wasser (5oo µl) gemischt werden. Von dieser Probenlösung werden 2o µl mit einer Eppendorf-Mikropipette durch die Einspritzöffnung der Küvette direkt in das Graphitrohr eingegeben, wo die Chromanalyse schrittweise innerhalb von etwa 21o sec nach dem in der folgenden Übersicht digital vorgewählten Programm durchgeführt wird. Die vom Chromgehalt der Proben abhängige Lichtabsorption wird graphisch als verschieden hoher Peak registriert.

Übersicht über die Temeperatur- und Zeitwahl zur Chrombestimmung im Serum in vier Schritten:

Stufe	Vorgang	Zeit t(sec)	Temp. (°C)	Bemerkungen
Schritt 1	Trocknen	6o	1oo	
Schritt 2	Gleitprogramm (=gleitende thermische Zersetzung)	12o	135o	(1)
Schritt 3	Atomisieren	15	25oo	mit Gas-Stop (2)
Schritt 4	Ausheizen	1o	265o	max. Temperatur

(1) Vor der eigentlichen Atomisierung erfolgt während 2 min durch zeitgesteuerte variable Temperatureinstellung ein stetiger Anstieg der Graphitrohr-Temperatur bis zu einem vorgewählten Wert (im vorliegenden Fall also von 1oo° C bis 135o °C). Dadurch werden unerwünschte Begleitsubstanzen der organischen Matrix gleitend thermisch zersetzt, d.h. zerstört.

(2) Während des gesamten Heizvorganges wird die nach beiden Seiten geöffnete Graphitrohr-Küvette konstant von einem Schutzgas (Argon) umspült, um bei hohen Temperaturen ein Verbrennen des Graphitrohres zu verhindern. Diese Schutzgasströmung kann während der eigentlichen Atomisierung abgestellt werden (= Gas-Stop), was zur Folge hat, daß die aus der Probe freigewordenen Atome länger im Graphitrohr und somit auch im Meßstrahl bleiben; dies führt zu einer Erhöhung der Empfindlichkeit beziehungsweise Verbesserung der Nachweisgrenze für Chrom.

Eichkurve und Auswertung:

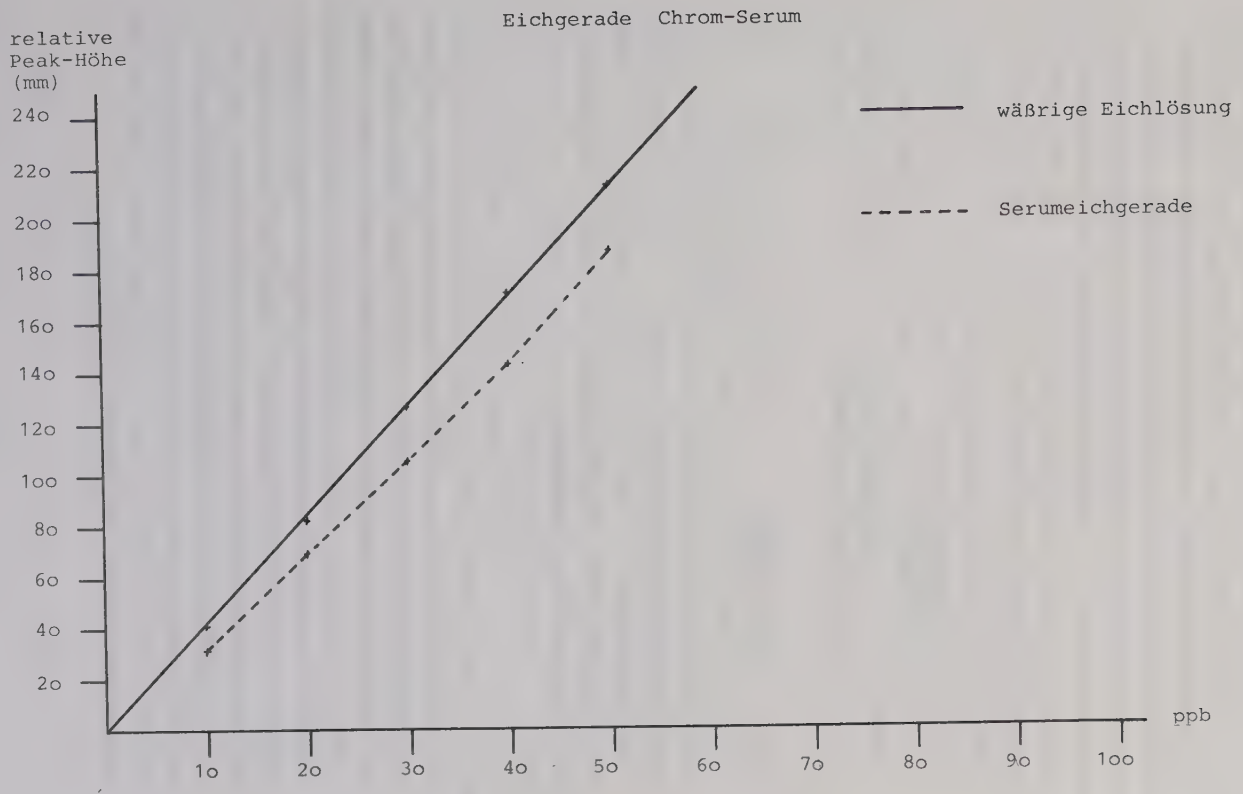
Als Eichlösungen dienen wäßrige Kaliumchromatlösungen mit bekannten Chromkonzentrationen von 1oo, 5o, 2o, 1o, 5 und 1 ppb (= ng/ml), entsprechend 2,o - o,o2 ng Cr/2o µl. Die gesamte Eichreihe wird zur Aufstellung einer Eichkurve analysiert. Zur ggf. notwendigen Abgleichung des Meßgerätes wird zusätzlich vor und nach jeder Meßreihe, die aus 14 aufbereiteten Serumproben besteht, jeweils ein Standardwert mit einem Chromgehalt von 1oo µg/l = 1oo ppb (= 2 ng Cr/2o µl) mitbestimmt. Nach Ausmessen der registrierten Peak-Höhen wird aus den Ergebnissen der Eichwertmessungen eine Eichreihe gezeichnet. Sie ist im gewählten Konzentrationsbereich linear. Unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors (s.o.) wird aus ihr der Chromgehalt der Serumproben ermittelt. (siehe S. 27a)

Zuverlässigkeitskriterien

Die Spezifität einer direkten Chromanalyse mit der angewandten flammenlosen Hochtemperaturmethode unter Benutzung der Graphitrohrküvette wird u.a. durch Rauch oder weitere nicht spezifische Absorptionen während des Atomisierungsvorganges beeinflußt. Durch das hier gewählte modifizierte Veraschungsverfahren (Schaller, Essing, Valentin und Schäcke, 1972) wurden jedoch dank der gleitenden thermischen Zersetzungstemperatur die für eine Rauchentwicklung während der Atomisierung verantwortlichen unerwünschten Serumbestandteile sicher thermisch zerstört (Welz und Wiedeking, 197o).

Die Nachweisgrenze beträgt bei einer Probenmenge von 2o µl ca. o,o1 - o,o2 ng Cr. Damit können also Chromkonzentrationen von minimal o,5 - 1 ng/ml = o,5 - 1 ppb nachgewiesen werden.

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, die durch mehrfache Bestimmung gleicher Proben ermittelt wurde, ist gut. Die Standardabweichung beträgt bei wäßrigen Eichlösungen mit bekannten Chromkonzentrationen $\pm$ 1o %, bei Serumproben maximal $\pm$ 25% (Behne, persönliche Mitteilung).


Eichgerade Chrom-Serum
relative
Peak-Höhe
(mm)
24o
22o
2oo
18o
16o
14o
12o
1oo
8o
6o
4o
2o
1o
2o
3o
4o
5o
6o
7o
8o
9o
1oo
ppb
wäßrige Eichlösung
Serumeichgerade

3. Auswertung und Statistik

3.1.

Um die im Verlauf der jeweiligen Stoffwechselbelastung bei den gesunden Probanden und Erwachsenendiabetikern aufgetretenen Veränderungen überblicken zu können, wurden zunächst für alle Variablen (Blutglucose, Seruminsulin, FFS im Serum und Serumchrom) pro Untersuchungszeitpunkt und Behandlung die arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie die Standardabweichungen der Einzel- und Mittelwerte (s, $s_{\bar{x}}$) nach folgenden Formeln berechnet:

1) $$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

2) $$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \bar{x} \cdot \sum x}{n-1}}$$

3) $$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Hierbei bedeutet:

n = Stichprobenumfang/Gruppe

x = Einzelwert

Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in den entsprechenden Ergebnistabellen enthalten.

3.2.

Für die Beurteilung signifikanter Unterschiede zwischen beiden Kollektiven wurde ein Auswertungsverfahren verwendet, das den zeitlichen Verlauf der aufgetretenen Veränderungen berücksichtigt. Es basiert auf den Flächen, die von den Zeitwirkungskurven und dem jeweiligen Ausgangsniveau oder der Nullinie begrenzt werden. Das Ausgangsniveau wurde durch den individuellen Mittelwert der fünf Untersuchungsergebnisse von -6o bis $\pm$ o min definiert. Neben der Gesamtfläche wurden auch Partialflächen zwischen verschiedenen Zeitpunkten ermittelt. Die Berechnungen erfolgten nach derselben Formel, die der Bestimmung von Trapez- und Dreiecksflächen dient.

Der statistische Vergleich der für die gesunden Probanden und Erwachsenendiabetiker nach jeder Behandlung errechneten Partial- und Gesamtflächen erfolgte mit Hilfe der (Ko-) Varianzanalyse (Cavalli-Sforza, 1969). Hierbei wurde ein möglicher Einfluß der Vorwerte (siehe oben: Ausgangsniveau) auf die Größe der gemessenen Flächenänderungen geprüft. Beim Nachweis eines derartigen signifikanten Einflusses erfolgte eine Adjustierung der Flächen auf einen gemeinsamen mittleren Vorwert.

Als Maß für die Glucosetoleranz bei i.v. Glucosebelastung wurde außerdem der Glucoseassimilationskoeffizient k_G je Patient berechnet (Conard, 1955), der die Geschwindigkeit des Glucoseabfalls nach der durch die Injektion verursachten Steigerung charakterisiert. Die für beide Kollektive ermittelten Werte wurden ebenfalls mit Hilfe der Varianzanalyse statistisch verglichen.

Bei den Chromwerten, der wesentlichen Zielgröße dieser Studie, wurde neben den Flächenberechnungen für jeden Zeitpunkt ein statistischer Vergleich zwischen Gesunden und Diabetikern durchgeführt. Hierbei verwendeten wir nicht den sonst üblichen t-Test, da in einigen Fällen die Streuungen der zu vergleichenden Gruppen sehr stark voneinander abwichen. Unter diesen Umständen, d.h. beim Vorliegen inhomogener Varianzen (s^2), ist eine Berechnung nach diesem Verfahren nicht zulässig. Die Beurteilung auf signifikante Unterschiede erfolgte in diesem Falle deshalb abweichend von den übrigen Auswertungen nach dem U-Test von Mann und Whitney, einer Methode, die den Vergleich von Gruppen ohne Annahme einer bestimmten Verteilungsform erlaubt. Die hierfür charakteristischen Kenndaten, der Medianwert (Z) und der Bereich, innerhalb dessen je 25 % der Einzelwerte unter und über dem Medianwert liegen (zentrale Quartilsbreite, ZQB) wurden dabei ebenfalls ermittelt und sind in den betreffenden Ergebnistabellen neben den zuvor unabhängig davon berechneten arithmetischen Mittelwerten ($\bar{x}$) aufgeführt.

3.3.
Um festzustellen, ob zwischen den verschiedenen Variablen bei der gleichen Behandlung und in der gleichen Gruppe (gesunde Probanden bzw. Diabetiker) eine Abhängigkeit in den gemessenen Änderungen besteht, wurden außerdem Korrelationsberechnungen durchgeführt. Hierbei lautete die Frage, ob eine lineare Korrelation zwischen den einzelnen Variablen erkennbar ist. Als Basis dieser Berechnungen dienten die absoluten Einzelwerte bzw. die Differenzen gegenüber dem Ausgangsniveau in verschiedenen Zeitabschnitten.

Zur weiteren Bewertung der gemessenen Chromkonzentrationen innerhalb beider Kollektive wurde außerdem in einer verbundenen Testanordnung mit Hilfe der Varianzanalyse geprüft, ob zwischen dem jeweiligen Ausgangsniveau (Mittelwert der fünf Vorwerte von -6o bis $\pm$o min) und den Werten nach Glucose- bzw. Insulinbelastung signifikante Unterschiede bestehen.

Ebenfalls in einer verbundenen Testanordnung (verbundener t-Test) wurde zusätzlich untersucht, ob zwischen den jeweiligen beiden Maximalwerten der Chromkonzentrationen in der Vorperiode (-6o bis $\pm$o min) und während des eigentlichen Belastungsversuches (+5 bis +12o min) - unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens - eine signifikante Differenz nachweisbar ist.

3.4.
Als Maß für den Einfluß der Nüchternblutglucose auf die Insulinsekretion wurde für die Vorphase der "Insulinogene Index" (Seruminsulin/Blutglucose · 1oo) berechnet. Als charakteristischer Wert für jeden Probanden diente der Mittelwert $\bar{x}$ aus den fünf Untersuchungszeitpunkten von -6o bis $\pm$o min. Die Gruppenmittel der gesunden Probanden und Erwachsenendiabetiker wurden mit dem t-Test nach Student auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft.

3.5

Die Durchführung aller statistischen Berechnungen (t-Test mit vorgeschaltetem F-Test, verbundener t-Test, U-Test, (Ko-)Varianzanalyse und Korrelationen) erfolgte, entsprechend den in den Lehrbüchern der Statistik von Weber (1967) und Cavalli-Sforza (1969) sowie den Wissenschaftlichen Tabellen Documenta Geigy (1968) dargelegten Grundzügen, nach ausgearbeiteten Rechenprogrammen mit elektronischen Rechenmaschinen.[1)]

---

1) Fachbereich Physikochemie und Informatik, Schering AG, Berlin/Bergkamen

4. Ergebnisse

4.1. Untersuchungen an gesunden Probanden

4.1.1. Oraler Glucosetoleranztest:

Die nach oraler Glucosebelastung bei elf gesunden Probanden gemessenen Änderungen der Blutglucose, des Seruminsulins, der freien Fettsäuren im Serum und des Serumchroms sind auf den Tabellen 1 - 4 sowie den entsprechenden Kurven auf den Abbildungen 1 - 4 dargestellt.

Man erkennt, daß der Blutglucoseausgangswert zwischen -6o und +o min relativ konstant war. Innerhalb von 3o min nach oraler Belastung mit 75 g Glucose stieg die Blutzuckerkonzentration um durchschnittlich 6o mg/1oo ml im Mittel auf etwas über 14o mg/1oo ml an. Dieses Niveau blieb bis zur 6o. min erhalten; danach kam es zu einem allmählichen Abfall. Bei Versuchsende nach 12o min war mit durchschnittlich 11o mg/1oo ml das Ausgangsniveau noch nicht erreicht. Diese Mittelwerte überschritten nicht den Grenzbereich, der u.a. zur Diagnose einer diabetischen Stoffwechselstörung herangezogen wird (Maximalwert > 18o mg/1oo ml; Blutglucose nach zwei Stunden > 14o mg/1oo ml) (Mehnert und Förster, 197o). Allerdings wurden in Einzelfällen höhere Werte gemessen, die - mit einer Ausnahme - jedoch jeweils nur eine der beiden Grenzen betrafen und sie geringfügig überschritten.

Wie erwartet verhielt sich das Seruminsulin gleichsinnig wie die Blutglucose. Von einem konstanten Nüchternwert zwischen 1o und 15 µE/ml kam es nach der Glucosebelastung zu einem Anstieg auf durchschnittlich 7o - 9o µE/ml zwischen 3o und 6o min. Wie die Blutglucose fiel anschließend der Insulingehalt im Serum wieder ab, lag aber nach zwei Stunden noch über dem Vorwert.

Der FFS-Gehalt im Serum nahm nach der Glucosebelastung ab. Da Insulin die Lipolyse hemmt und die Reveresterung freier

Fettsäuren im Zusammenhang mit einer erhöhten Glucoseaufnahme und -verwertung im Fettgewebe fördert (Froesch, 1969), ist diese Änderung auf die glucoseinduzierte Steigerung der Insulinsekretion zurückzuführen. Als Folge der im Hungerzustand gesteigerten Lipolyse (Tarnowski und Seitz, 197o; Hasselblatt, 1971) war das Ausgangsniveau mit Werten zwischen durchschnittlich o,4 und o,5 mval/l vor Versuchsbeginn etwas erhöht. Bis zur 6o. (9o.) min sanken die FFS-Werte um durchschnittlich o,25 mval/l auf etwa o,2 mval/l ab. In der letzten halben Stunde des Versuches war ebenfalls eine Tendenz zur Normalisierung erkennbar, wie sie auf Grund der zu diesem Zeitpunkt bereits wieder erniedrigten Insulinkonzentration im Serum erwartet werden konnte.

Im Gegensatz zu diesen drei voneinander abhängigen Stoffwechselvariablen waren bei den zur gleichen Zeit bestimmten Chromwerten im Serum nur geringfügige und in ihrer Tendenz uneinheitliche Änderungen festzustellen. Zu einigen Zeitpunkten könnte auf Grund der arithmetischen Mittelwerte zwar der Eindruck entstehen, daß gegenüber der jeweils vorausgehenden Bestimmung eine deutliche positive oder negative Differenz bestand. Diese Abweichungen wurden jedoch nur durch einzelne Extremwerte vorgetäuscht. Dies ist u.a. daran erkenntlich, daß der bei einer derartigen inhomogenen Verteilung für die Charakterisierung des Gesamtkollektivs relevantere Median- oder Zentralwert (Z) über den gesamten Versuchszeitraum nahezu unverändert blieb.

Abgesehen davon ließen sich die aufgetretenen Änderungen nicht auf die Clucosebelastung zurückführen, da in dieser Hinsicht zwischen Vorperiode (-6o bis $\pm$o min) und Hauptversuch ($\pm$o bis +12o min) weder numerische Unterschiede bestanden, noch zu irgendeinem Zeitpunkt nach Glucosebelastung ein signifikanter Unterschied gegenüber dem Ausgangsniveau erkennbar war (s. Tab. 14). Diese Aussage wird auch dadurch bestätigt, daß zwischen den vom Meßzeitpunkt unabhängigen Maximalwerten während der Vorperiode und dem eigentlichen Belastungstest ebenfalls kein signifikanter Unterschied bestand (s. Tab. 15).

4.1.2. Intravenöser Glucosetoleranztest

Wie aus der Tabelle 5 und der entsprechenden Graphik auf Abbildung 5 hervorgeht, hatte die intravenöse Injektion von o,5 g Glucose/kg KG einen sofortigen Anstieg der Blutglucose auf über 4oo mg/1oo ml zur Folge. Die Blutglucose nahm in der Folgezeit schnell wieder ab und lag bei Versuchsende unter dem Ausgangsniveau. Die Eliminationskonstante k_G, die die Abfallsgeschwindigkeit der Blutglucose charakterisiert, betrug im Mittel 1,31 und lag damit oberhalb des Bereiches (< 1,o), der bei Diabetikern beobachtet wird (Mehnert und Förster, 197o) (s. Tab. 31). Mit einer Ausnahme (k_G = o,88) lagen auch alle Einzelwerte oberhalb dieser Grenze. Sie schwankten zwischen 1,o2 und 1,71. Diese Ergebnisse stimmen mit den bei der oralen Glucosebelastung erzielten Resultaten überein. Da sonst kein weiterer Anhalt für einen Diabetes mellitus bestand und die Kohlenhydrattoleranz mit zunehmendem Alter abnimmt (Conard, Rasio und Franckson, 1971), wurde der ältere Proband mit der nach den vorliegenden Daten vergleichsweise geringeren Glucosetoleranz in der Gruppe der Gesunden belassen.

Synchron mit der Blutglucosesteigerung nahm auch das Serum-insulin zu. Während vor der Glucoseinjektion ein gleichmäßiges Niveau von 1o-15 µE Insulin/ml Serum gemessen wurde, trat innerhalb von 5 min eine Erhöhung auf etwa 9o µE/ml auf. Bis zur 45. min nahm der Insulingehalt im Serum wieder auf unter 4o µE/ml Serum ab, nach 2 Std lagen die entsprechenden Werte nur noch geringfügig über dem Ausgangsniveau (Tab. 6, Abb. 6).

Die freien Fettsäuren verhielten sich analog. Mit geringer zeitlicher Verzögerung führte das vermehrt sezernierte Insulin zu einer Abnahme der FFS im Serum von anfangs o,4 - o,5 mval/l auf unter o,2 mval/l. Dieser Wert wurde nach 1 Std erreicht. Das Niveau blieb bis zum Versuchsende nahezu unverändert (Tab. 7, Abb. 7).

Wie nach oraler Glucosebelastung war auch nach intravenöser Glucoseinjektion keine signifikante Veränderung der Chromkonzentration im Serum gegenüber den Ausgangswerten erkennbar (Tab. 8, Abb. 8, Tab. 14). Ebenso unterschieden sich auch die Maximalkonzentrationen in der Vor- und Hauptphase der Untersuchung nicht signifikant voneinander (s. Tab. 15).

4.1.3. Altinsulin i.v.:

Die intravenöse Injektion von 1 I.E Altinsulin hatte erwartungsgemäß nur einen kurzdauernden und geringen Blutglucoseabfall von 15 mg/1oo ml zur Folge (Tab. 9, Abb. 9). Die injizierte Insulindosis wurde bewußt so niedrig gewählt, um einen der intravenösen Glucosebelastung vergleichbaren Anstieg der Insulinkonzentration im Serum des peripheren Blutes zu erzielen. Wie aus der Tab. 1o und einem Vergleich der Abbildungen 6 und 1o hervorgeht, wurde dieses Ziel annähernd erreicht.

5 min nach der Insulinbelastung wurden mit maximal 1oo μE/ml vom i.v. Glucosetoleranztest nur unwesentlich abweichende Werte gemessen. Allerdings war im Gegensatz zu diesem Versuch das Ausgangsniveau nach 2o min wieder erreicht. Dies ist verständlich, da bei einer Stimulation der Sekretion von endogenem Insulin der Schwund des freigesetzten Hormons teilweise durch den anhaltenden Reiz auf die Bauchspeicheldrüse ausgeglichen wird.

Entsprechend der kurzdauernden Erhöhung des Seruminsulins war auch nur eine kurzfristige Erniedrigung der freien Fettsäuren im Serum festzustellen (Tab. 11, Abb. 11).

Sieht man von zwei Extremwerten ab, die bei einem Probanden 2o und 3o min nach der Insulininjektion gemessen wurden und die zu einer scheinbaren Erhöhung der arithmetischen Mittelwerte zu diesem Zeitpunkt führten, war während des gesamten Versuchsverlaufes keine Änderung der Chromkonzentrationen im

Serum gegenüber der Vorperiode festzustellen. Wie bei den Glucosebelastungsversuchen traten etwa gleichstarke Schwankungen in Einzelfällen sowohl vor als auch nach der Insulinbelastung auf. Für keinen Zeitpunkt ließen sich signifikante Abweichungen vom mittleren Vorwert nachweisen (Tab. 12, Abb. 12, Tab. 14). Dies gilt auch für den Vergleich der Maximalwerte in der Vor- und Hauptphase des Belastungsversuchs (s. Tab. 15).

4.1.4. Beziehungen zwischen Blutglucose, Seruminsulin, freien Fettsäuren im Serum und Serumchrom

Die Erhöhung des Seruminsulins nach oraler oder intravenöser Glucosebelastung ist eine Folge der glucoseabhängigen Stimulation der ß-Zellen des Pankreas (Pfeiffer und Ziegler, 1969; Grodsky, 1975). Das freigesetzte Insulin bewirkt einen Abfall der erhöhten Blutglucose und - über eine Lipolysehemmung und Steigerung der Fettsynthese - eine Senkung der FFS-Konzentration im Serum.

Diese bekannte Abhängigkeit der zeitlichen Veränderung von Blutglucose, Seruminsulin und FFS untereinander kommt in positiven und negativen Korrelationen zum Ausdruck, die zwischen diesen verschiedenen Variablen erkennbar waren. Besonders deutlich konnte die enge positive Korrelation zwischen Blutglucose und Seruminsulin sowie die erwartete negative Korrelation zwischen Blutglucose und freien Fettsäuren bzw. Insulin und freien Fettsäuren nach oraler Glucosebelastung aufgezeigt werden, da die hier auftretenden Änderungen über einen längeren Zeitraum gleichgerichtet bzw. entgegengesetzt verliefen (Tab. 13 oberer Teil).

Grundsätzlich waren gleichartige Zusammenhänge auch nach intravenöser Glucosebelastung festzustellen. Wegen der unmittelbar nach Glucoseinjektion erheblich geringer differierenden Blutglucose- und Seruminsulinwerte waren diese Korrelationen

allerdings nicht für kleinere Zeiträume zwischen +5 und +3o min, sondern erst für größere Zeitabschnitte, insbesondere in der zweiten Versuchshälfte,deutlicher erkennbar (Tab. 13 mittlerer Teil).

Daß nach intravenöser Injektion von 1 I.E. Altinsulin nur gelegentlich, in der Richtung uneinheitliche Korrelationen festgestellt werden konnten (Tab. 13 unterer Teil), darf nicht verwundern. Die verwendete Insulindosis führte zwar zu einer deutlichen Erhöhung des Seruminsulins, die dem bei intravnöser Glucosebelastung gemessenen "Peak" vergleichbar ist, hatte jedoch nur eine geringfügige Blutglucosesenkung und mäßige FFS-Abnahme zur Folge.

Der Grund für diese scheinbar unterschiedliche Wirkung gleicher Insulinkonzentrationen kann in Übereinstimmung mit von Gerhards, Nieuweboer und Gutsche (1968) publizierten Ergebnissen darin gesehen werden, daß intravenös injiziertes Insulin wegen der gleichmäßigeren Verteilung auf alle Gefäßgebiete im Nettoeffekt vorwiegend die Glucoseaufnahme in der Körperperipherie steigert, während an der Wirkung von endogen freigesetztem Insulin wegen der damit verbundenen primären Passage der Leber in erster Linie eine Hemmung der hepatischen Glucoseabgabe bzw. eine Nettoglucoseaufnahme durch die Leber beteiligt ist. Die im peripheren Blut gemessene Insulinkonzentration - und damit die peripher zur Wirkung kommende Hormonmenge - stellt nämlich nur den geringeren Anteil des von der Bauchspeicheldrüse freigesetzten Insulins dar, das von der Pfortader in die Leber gelangt und dort bereits bei der ersten Passage zu etwa 4o % metabolisiert wird (Mortimore und Tietze, 1959; Harding, Bloom und Field, 1975).

Im Gegensatz zu den zwischen Blutglucose, Seruminsulin und FFS erkennbaren und auch zu erwartenden Beziehungen bestanden zwischen diesen drei Größen und den Serumchromveränderungen keine oder nur gelegentliche, teils positive, teils negative Korrelationen. Sie dürften trotz Überschreitens bestimmter Grenzschwellen als bedeutungslos anzusehen sein.

Nach den bereits erwähnten Vorwertvergleichen, die keine signifikanten Differenzen gegenüber dem Ausgangsniveau ergeben hatten (s. Tab. 13, Tab. 14), können zwar Beeinflussungen der Chromwerte durch die Glucose- oder Insulinbelastungen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, sind aber in nennenswerterem Umfang unwahrscheinlich. Aus derartigen Korrelationen könnten deshalb bestenfalls Tendenzen abgelesen werden, sofern sie in eine bestimmte Richtung deuteten. Dies war jedoch nicht der Fall.

Tabelle 1 Glucosekonzentration im Blut gesunder Probanden nach oraler Gabe von 75 g Glucose

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	Blutglucose (mg/1oo ml)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach oraler Glucosebelastung													
I	9o	87	91	89	87	97	87	71	76	164	139	112	87	94
II	85	9o	88	95	9o	1o2	83	94	96	156	132	121	97	66
III	1o1	94	84	83	73	78	81	1o8	121	123	121	135	69	66
IV	93	85	81	85	93	97	1o9	117	137	165	155	153	145	117
V	85	77	85	81	89	89	93	1o5	113	113	153	19o	157	129
VI	88	91	93	96	86	86	1o9	1o9	125	156	164	158	132	116
VII	85	89	89	93	83	89	9o	1o8	1o9	145	148	16o	163	164
VIII	98	98	95	89	94	88	1o4	1o2	124	138	165	168	162	142
IX	86	81	86	81	87	87	79	82	92	122	141	127	114	11o
X	83	8o	8o	79	83	78	94	1o7	129	144	142	129	126	122
XI	85	96	92	9o	94	97	1oo	122	154	163	2oo	212	216	185
$\bar{x}$	89,o	88,o	87,6	87,4	87,2	89,8	93,5	1o2,3	116,o	144,5	15o,9	151,4	133,5	119,2
s	5,9	6,8	4,9	5,9	6,1	7,8	1o,8	14,8	22,o	18,5	2o,9	3o,7	41,6	36,5
$s_{\bar{x}}$	1,8	2,o	1,5	1,8	1,8	2,4	3,3	4,5	6,6	5,6	6,3	9,2	12,5	11,o

Tabelle 2 Insulinkonzentration im Serum gesunder Probanden nach oraler Gabe von 75 g Glucose

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	Seruminsulin (μE/ml)												
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach oraler Glucosebelastung													
I	11,5	12,9	12,3	9,3	11,8	1o,2	1o,2	11,3	1o,8	78,o	84,3	5o,6	62,5	25,2
II	6,7	11,5	12,9	11,6	12,o	1o,7	9,3	11,o	12,7	25,8	33,9	12,5	19,2	15,6
III	6,6	12,2	9,3	1o,5	1o,7	8,9	14,4	41,9	62,1	81,2	78,6	84,4	65,7	13,5
IV	12,3	13,o	11,8	1o,9	9,6	13,9	33,2	39,2	72,5	117,8	126,1	124,4	64,9	41,1
V	9,6	8,5	7,1	8,3	6,7	7,9	7,8	15,5	13,2	22,2	21,o	36,5	25,9	2o,9
VI	16,4	14,4	11,o	15,1	15,5	12,7	43,2	45,2	56,6	89,7	115,2	113,4	81,6	57,4
VII	18,6	16,7	18,4	14,2	15,7	12,8	8,2	19,7	35,2	49,6	69,o	66,3	67,3	73,3
VIII	18,9	19,6	21,3	21,5	17,9	19,1	4o,6	32,4	55,5	132,9	131,3	152,2	157,9	86,8
IX	11,3	1o,4	8,9	9,5	16,3	14,9	11,o	19,2	33,9	65,5	98,9	1o8,1	95,6	7o,3
X	23,6	17,7	21,1	18,2	18,3	18,7	31,2	36,7	5o,6	55,9	64,9	69,5	62,6	82,5
XI	12,o	17,1	13,1	12,1	16,6	15,8	26,o	22,6	25,7	37,7	34,2	61,6	8o,1	67,1
$\bar{x}$	13,4	14,o	13,4	12,8	13,7	13,2	21,4	26,8	39,o	68,8	77,9	8o,o	71,2	5o,3
s	5,4	3,4	4,8	4,1	3,8	3,7	13,7	12,6	21,8	35,7	37,9	41,3	36,5	27,9
$s_{\bar{x}}$	1,6	1,o	1,5	1,2	1,1	1,1	4,1	3,8	6,6	1o,8	11,4	12,5	11,o	8,4

Tabelle 3 Konzentration der freien Fettsäuren im Serum gesunder Probanden nach oraler Gabe von 75 g Glucose

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	FFS im Serum (mval/l)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach oraler Glucosebelastung													
I	o,56	o,64	o,49	o,46	o,39	o,27	o,28	o,38	o,31	o,38	o,65	o,59	o,2o	o,34
II	o,23	o,31	o,27	o,25	o,14	o,19	o,24	o,34	o,2o	o,27	o,19	o,1o	o,21	o,18
III	o,2o	o,23	o,19	o,13	o,16	o,22	o,25	o,22	o,16	o,2o	o,24	o,15	o,o7	o,12
IV	o,6o	o,63	o,71	o,54	o,48	o,49	o,53	o,55	o,55	o,49	o,3o	o,26	o,22	o,16
V	o,52	o,63	o,5o	o,54	o,49	o,46	o,5o	o,47	o,48	o,37	o,22	o,16	o,1o	o,16
VI	o,36	o,41	o,51	o,54	o,43	o,57	o,61	o,78	o,52	o,45	o,16	o,19	o,11	o,14
VII	o,37	o,31	o,49	o,4o	o,41	o,5o	o,45	o,39	o,39	o,39	o,23	o,15	o,15	o,13
VIII	o,54	o,7o	o,76	o,93	o,77	o,78	o,69	o,76	o,78	o,72	o,42	o,27	o,26	o,24
IX	o,33	o,47	o,42	o,38	o,29	o,56	o,38	o,47	o,4o	o,34	o,26	o,18	o,21	o,21
X	o,46	o,47	o,37	o,37	o,31	o,44	o,45	o,43	o,39	o,3o	o,18	o,15	o,14	o,12
XI	o,36	o,47	o,49	o,48	o,42	o,32	o,4o	o,23	o,15	o,26	o,18	o,14	o,13	o,18
$\bar{x}$	o,41	o,48	o,47	o,46	o,39	o,44	o,43	o,46	o,39	o,38	o,28	o,21	o,16	o,18
s	o,13	o,16	o,17	o,2o	o,17	o,18	o,14	o,18	o,19	o,14	o,14	o,13	o,o6	o,o6
$s_{\bar{x}}$	o,o4	o,o5	o,o5	o,o6	o,o5	o,o5	o,o4	o,o6	o,o6	o,o4	o,o4	o,o4	o,o2	o,o2

Tabelle 4 Chromkonzentration im Serum gesunder Probanden nach oraler Gabe von 75 g Glucose

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Einzel- (s) und Mitteltwerte ($s_{\bar{x}}$), der Medianwerte (Z) sowie der zentralen Quartilsbreiten (ZQB))

Proband Nr.	Chrom im Serum (ppb)													
	-60'	-50'	-40'	-20'	± 0'	+ 5'	+10'	+15'	+20'	+30'	+45'	+60'	+90'	+120'
	min vor bzw. nach oraler Glucosebelastung													
I	3,53	2,16	1,25	1,99	1,46	0,92	2,61	2,53	0,79	1,21	0,79	1,18	1,05	0,97
II	0,59	0,97	0,54	0,59	0,79	0,59	0,81	0,70	0,61	0,93	3,30	0,95	0,70	0,59
III	2,29	0,74	0,74	0,93	1,31	0,93	1,26	1,48	1,05	1,05	1,29	1,29	1,12	1,05
IV	0,84	1,43	1,18	1,07	1,18	1,15	1,01	1,10	1,10	2,08	1,07	4,44	1,12	1,12
V	1,50	1,18	0,94	1,31	1,39	1,29	1,15	1,39	1,08	1,36	0,97	1,00	1,23	1,73
VI	1,18	0,75	0,83	0,76	0,75	1,15	1,02	0,72	1,10	1,04	1,31	1,12	1,28	0,64
VII	1,25	1,25	1,03	0,81	0,76	0,93	0,83	1,74	1,08	1,25	1,05	0,98	1,27	1,27
VIII	1,07	0,93	0,80	0,56	0,61	0,95	0,93	0,90	0,93	0,83	0,90	0,49	0,88	0,73
IX	1,22	0,93	1,14	0,88	0,96	1,01	0,80	0,69	0,66	0,59	0,72	0,66	0,74	0,64
X	1,36	0,37	0,90	14,32	1,02	0,99	1,36	0,86	1,36	1,64	0,86	0,77	1,17	0,83
XI	0,81	1,78	0,97	0,97	1,55	0,81	1,49	1,13	0,87	1,26	0,65	0,84	5,80	12,91
$\bar{x}$	1,42	1,14	0,93	2,20	1,07	0,97	1,21	1,29	0,97	1,20	1,17	1,25	1,49	2,04
s	0,83	0,51	0,21	4,04	0,33	0,19	0,52	0,82	0,22	0,40	0,74	1,08	1,44	3,62
$s_{\bar{x}}$	0,25	0,15	0,06	1,22	0,10	0,06	0,16	0,25	0,07	0,12	0,22	0,33	0,44	1,09
Z	1,22	0,97	0,90	0,93	1,02	0,95	1,02	1,10	1,05	1,21	0,97	0,98	1,12	0,97
ZQB	0,57	0,59	0,31	0,48	0,60	0,19	0,48	0,70	0,29	0,38	0,43	0,38	0,34	0,57

Tabelle 5 Glucosekonzentration im Blut gesunder Probanden nach i.v. Injektion von o,5 g Glucose/kg KG

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$)

Proband Nr.	Blutglucose (mg/1oo ml)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach i.v. Glucosebelastung													
I	81	81	88	94	88	75o	3oo	19o	19o	125	66	59	81	62
II	94	8o	94	76	8o	458	362	34o	3o6	264	236	194	111	9o
III	82	79	88	95	82	288	298	281	27o	229	2o2	146	133	96
IV	75	75	81	81	84	39o	34o	288	25o	2oo	235	78	59	69
V	66	63	59	82	96	198	36o	3o3	33o	21o	161	128	72	66
VI	69	69	7o	65	66	318	282	27o	219	216	164	141	99	68
VII	86	8o	84	89	87	42o	351	338	288	262	225	2oo	144	1oo
VIII	93	95	94	96	95	487	386	342	3o4	295	212	191	138	1o9
IX	8o	88	89	82	82	382	3oo	278	263	193	143	1o9	78	78
X	94	96	96	95	96	358	327	298	279	252	2o8	161	118	97
XI	97	97	98	1o3	1oo	382	346	31o	288	274	236	225	167	129
$\bar{x}$	83,4	82,1	85,5	87,1	86,9	4o2,8	332	294,4	271,5	229,1	189,8	148,4	1o9,1	87,6
s	1o,5	11,1	11,8	11,o	9,7	14o,1	1o5,2	43,1	4o,3	47,7	52,5	52,5	34,4	21,1
$s_{\bar{x}}$	3,2	3,3	3,6	3,3	2,9	42,2	31,7	13,o	12,1	14,4	15,8	15,8	1o,4	6,3

Tabelle 6 Insulinkonzentration im Serum gesunder Probanden nach i.v. Injektion von o,5 g Glucose/kg KG

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	Seruminsulin (μE/ml)												
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach i.v. Glucosebelastung													
I	1o,9	9,9	17,4	9,6	6,1	91,8	118,9	117,o	1o3,3	39,8	16,7	16,6	18,3	7,o
II	9,4	13,2	9,6	12,3	9,4	49,4	35,8	18,2	13,9	15,8	21,3	12,4	13,5	6,4
III	11,5	17,5	4,8	7,8	3,5	36,9	25,6	21,9	18,6	2o,2	17,9	22,8	21,9	9,5
IV	12,7	15,7	17,7	12,o	11,5	15o,4	143,1	118,1	98,8	56,2	23,3	18,7	9,5	9,o
V	13,4	16,4	16,4	12,o	16,4	44,8	42,8	33,2	26,9	31,2	25,6	2o,5	21,5	14,1
VI	11,2	7,2	8,6	8,1	8,9	1o8,7	61,6	51,1	48,1	47,7	4o,2	45,6	42,9	26,o
VII	17,7	14,2	21,9	21,4	22,1	82,8	59,2	58,6	59,6	74,6	56,2	62,5	64,4	31,8
VIII	15,8	16,2	12,8	23,4	15,3	143,7	142,7	13o,4	117,3	9o,2	78,5	69,4	53,4	26,6
IX	11,1	1o,7	12,5	1o,8	1o,6	128,4	1o4,4	1oo,6	85,o	64,6	52,o	32,1	18,9	17,5
X	19,5	22,o	23,3	16,4	21,7	69,8	54,o	53,o	43,6	41,9	45,1	44,1	39,8	2o,8
XI	1o,5	8,o	9,o	8,5	6,8	6o,4	38,2	47,2	48,5	42,o	34,6	37,3	29,5	25,5
$\bar{x}$	13,1	13,7	14,o	12,9	12,o	87,9	75,1	68,1	6o,3	47,7	37,4	34,7	3o,3	17,7
s	3,2	4,5	5,8	5,3	6,2	4o,2	43,9	4o,9	35,7	22,5	19,3	19,o	17,6	9,o
$s_{\bar{x}}$	1,o	1,3	1,8	1,6	1,9	12,1	13,2	12,3	1o,8	6,8	5,8	5,7	5,3	2,7

Tabelle 7 Konzentration der freien Fettsäuren im Serum gesunder Probanden nach i.v. Injektion von o,5 g Glucose/kg KG

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	FFS im Serum (mval/l)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach i.v. Glucosebelastung													
I	o,14	o,37	o,3o	o,27	o,42	o,38	o,31	o,29	o,24	o,19	o,29	o,23	o,42	o,46
II	o,53	o,47	o,44	o,31	o,69	o,71	o,6o	o,26	o,21	o,22	o,15	o,o9	o,1o	o,22
III	o,63	o,58	o,49	o,34	o,42	o,46	o,48	o,44	o,25	o,15	o,25	o,18	o,18	o,21
IV	o,3o	o,25	o,16	o,22	o,18	o,14	o,19	o,12	o,11	o,14	o,13	o,13	o,19	o,2o
V	o,49	o,38	o,4o	o,47	o,49	o,37	o,42	o,4o	o,34	o,32	o,26	o,16	o,22	o,34
VI	o,33	o,44	o,54	o,5o	o,48	o,53	o,5o	o,49	o,29	o,26	o,2o	o,2o	o,17	o,16
VII	o,56	o,71	o,66	o,58	o,55	o,6o	o,43	o,26	o,17	o,13	o,12	o,o9	o,2o	o,o8
VIII	o,55	o,76	o,73	o,82	o,69	o,64	o,6o	o,54	o,42	o,39	o,29	o,29	o,25	o,25
IX	o,43	o,56	o,4o	o,48	o,33	o,28	o,25	o,21	o,23	o,18	o,14	o,18	o,19	o,15
X	o,68	o,54	o,46	o,54	o,48	o,53	o,51	o,35	o,36	o,29	o,26	o,27	o,2o	o,27
XI	o,45	o,4o	o,4o	o,41	o,33	o,31	o,38	o,29	o,26	o,18	o,16	o,12	o,18	o,o8
$\bar{x}$	o,47	o,5o	o,45	o,45	o,46	o,45	o,42	o,33	o,26	o,22	o,2o	o,18	o,21	o,22
s	o,15	o,15	o,16	o,17	o,15	o,17	o,13	o,13	o,o9	o,o8	o,o7	o,o7	o,o8	o,11
$s_{\bar{x}}$	o,o4	o,o5	o,o5	o,o5	o,o5	o,o5	o,o4	o,o4	o,o3	o,o3	o,o2	o,o2	o,o2	o,o3

Tabelle 8 Chromkonzentration im Serum gesunder Probanden nach i.v. Injektion von o,5 g Glucose/kg KG

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$), der Medianwerte (Z) sowie der zentralen Quartilsbreiten (ZQB))

Proband Nr.	Chrom im Serum (ppb)												
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach i.v. Glucosebehandlung													
I	o,57	o,57	o,53	o,34	o,27	o,43	o,5o	o,46	o,46	o,66	o,78	o,53	o,43	o,39
II	1,o7	1,o7	o,68	o,5o	o,98	o,85	o,81	1,22	o,72	1,33	1,96	1,oo	1,o7	o,76
III	1,39	o,98	1,57	2,96	1,29	1,88	1,29	1,36	1,67	1,23	1,65	1,21	1,41	1,7o
IV	o,91	o,47	1,15	o,52	2,9o	o,65	o,68	1,23	o,68	o,97	1,o7	o,91	o,84	o,99
V	1,41	o,83	1,12	1,63	3,oo	1,21	1,45	1,47	1,3o	1,o1	1,24	1,39	1,71	1,39
VI	1,87	1,13	o,84	o,6o	o,99	1,o6	1,77	5,94	1,o2	1,1o	o,88	1,24	o,99	1,77
VII	1,68	1,o9	1,34	1,34	1,99	1,14	1,19	1,58	1,55	1,14	1,21	1,83	1,68	1,65
VIII	1,o7	1,o2	o,73	1,o4	2,27	1,18	o,52	2,75	1,oo	1,o2	1,o4	o,71	o,78	o,69
IX	o,77	o,45	o,4o	1,12	o,56	o,32	o,56	o,53	o,61	o,99	o,51	o,37	o,93	o,61
X	1,4o	1,19	1,31	1,o1	1,28	1,o8	o,78	1,o1	1,16	1,28	1,49	o,75	o,81	1,25
XI	o,51	3,32	1,oo	o,92	o,66	o,51	o,51	o,51	o,66	1,2o	o,82	o,77	o,72	1,15
$\bar{x}$	1,15	1,1o	o,97	1,o9	1,47	o,94	o,91	1,64	o,98	1,o8	1,15	o,97	1,o3	1,12
s	o,44	o,78	o,37	o,73	o,94	o,45	o,44	1,56	o,4o	o,19	o,42	o,42	o,41	o,47
$s_{\bar{x}}$	o,13	o,24	o,11	o,22	o,28	o,14	o,13	o,47	o,12	o,o6	o,13	o,13	o,12	o,14
Z	1,o7	1,o2	1,oo	1,o1	1,28	1,o6	o,78	1,23	1,oo	1,1o	1,o7	o,91	o,93	1,15
ZQB	o,6o	o,49	o,58	o,75	1,46	o,63	o,74	o,9o	o,6o	o,23	o,59	o,51	o,54	o,88

Tabelle 9 Glucosekonzentration im Blut gesunder Probanden nach i.v. Injektion von 1 IE Altinsulin

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	Blutglucose (mg/1oo ml)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach Insulinbelastung													
I	69	8o	8o	83	62	1o1	76	66	42	62	62	76	83	76
II	76	76	1o1	71	64	73	77	61	52	55	71	62	77	1o1
III	97	84	86	84	98	84	86	77	69	84	62	59	81	81
IV	99	85	72	115	76	91	92	72	69	72	99	82	92	66
V	94	88	78	56	84	59	69	88	69	75	75	75	78	88
VI	65	65	78	78	77	7o	67	65	62	79	74	74	78	78
VII	89	91	9o	9o	91	89	89	84	82	9o	82	86	84	85
VIII	9o	91	92	92	92	95	92	9o	9o	1o2	9o	93	94	99
IX	82	87	81	84	87	75	85	78	85	76	87	84	87	87
X	1oo	1oo	98	94	1oo	1oo	85	95	87	87	94	98	97	98
XI	9o	1oo	97	1oo	1oo	97	1oo	94	97	97	94	88	9o	97
$\bar{x}$	86,5	86,1	86,6	86,1	84,6	84,9	83,5	79,1	73,1	79,9	8o,9	79,7	85,5	86,9
s	12,o	1o,1	9,6	15,4	13,5	13,9	1o,2	12,o	17,o	14,1	13,o	12,1	6,9	11,2
$s_{\bar{x}}$	3,6	3,1	2,9	4,6	4,1	4,2	3,1	3,6	5,1	4,3	3,9	3,6	2,1	3,4

Tabelle 1o

Insulinkonzentration im Serum gesunder Probanden nach i.v. Injektion von 1 I.E Altinsulin

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	Seruminsulin (µE/ml)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach Insulinbelastung													
I	13,3	9,1	6,5	11,1	6,4	66,6	25,7	13,8	9,6	16,8	11,8	9,2	9,4	9,2
II	11,6	11,5	9,2	1o,1	11,8	33,8	18,2	1o,8	9,2	9,3	9,9	8,3	6,4	7,5
III	13,3	21,3	16,2	11,9	11,3	73,5	27,1	24,3	21,5	18,8	1o,o	12,o	9,3	7,1
IV	12,4	1o,8	7,1	24,4	23,4	8o,2	45,9	25,9	23,9	23,9	24,o	15,3	17,1	13,8
V	9,o	6,1	8,8	7,4	8,1	1o6,5	59,3	11,4	12,4	7,o	7,6	7,6	8,4	7,9
VI	15,9	12,5	11,8	14,5	12,6	45,6	24,3	22,o	14,1	14,1	15,5	12,7	15,5	16,o
VII	19,8	21,6	15,6	16,2	12,7	57,o	29,7	18,7	14,8	14,1	12,3	16,7	14,5	13,2
VIII	17,8	18,1	2o,6	17,8	12,4	69,9	27,7	2o,8	18,8	14,4	19,3	2o,o	18,o	15,9
IX	18,1	22,o	24,2	16,o	17,3	1o6,6	33,9	24,6	23,2	8,5	1o,1	9,7	11,1	11,7
X	11,7	11,6	13,6	15,6	11,3	65,7	22,7	14,7	13,8	9,7	11,8	13,4	2o,o	18,4
XI	9,9	9,3	1o,1	1o,o	9,2	52,3	21,6	11,7	7,9	7,8	7,2	7,o	7,9	7,1
$\bar{x}$	13,9	14,o	12,2	14,1	12,4	68,9	3o,6	18,1	15,4	13,1	12,7	12,o	12,5	11,6
s	3,5	5,7	4,3	4,7	4,6	22,8	12,o	5,8	5,7	5,3	5,1	4,1	4,7	4,1
$s_{\bar{x}}$	1,1	1,7	1,3	1,4	1,4	6,9	3,6	1,7	1,7	1,6	1,5	1,2	1,4	1,2

Tabelle 11 Konzentration der freien Fettsäuren im Serum gesunder Probanden nach i.v. Injektion von 1 IE Altinsulin

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	FFS im Serum (mval/l)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach Insulinbelastung													
I	o,19	o,24	o,37	o,33	o,38	o,41	o,38	o,28	o,21	o,36	o,46	o,51	o,49	o,61
II	o,92	o,58	o,58	o,42	o,4o	o,55	o,29	o,19	o,27	o,47	o,21	o,24	o,34	o,27
III	o,26	o,52	o,47	o,42	o,39	o,36	o,29	o,26	o,23	o,36	o,85	o,78	o,65	o,73
IV	o,29	o,33	o,23	o,3o	o,19	o,25	o,21	o,2o	o,19	o,23	o,28	o,29	o,32	o,33
V	o,85	1,38	o,63	o,7o	o,56	o,64	o,72	o,54	o,54	o,65	o,73	o,93	o,84	1,15
VI	o,41	o,53	o,45	o,52	o,59	o,57	o,41	o,44	o,38	o,36	o,33	o,48	o,46	o,47
VII	o,4o	o,49	o,47	o,38	o,39	o,48	o,36	o,32	o,36	o,34	o,25	o,45	o,64	o,6o
VIII	o,68	o,9o	o,86	o,69	o,68	o,71	o,61	o,58	o,52	o,65	o,59	o,55	o,79	o,73
IX	o,42	o,38	o,71	o,55	o,29	o,55	o,5o	o,25	o,48	o,41	o,27	o,34	o,81	o,47
X	o,56	o,49	o,39	o,46	o,48	o,48	o,37	o,37	o,31	o,39	o,47	o,6o	o,65	o,57
XI	o,27	o,33	o,27	o,29	o,27	o,21	o,26	o,2o	o,2o	o,23	o,21	o,22	o,23	o,34
$\bar{x}$	o,48	o,56	o,49	o,46	o,42	o,47	o,4o	o,33	o,34	o,4o	o,42	o,49	o,53	o,57
s	o,25	o,32	o,19	o,14	o,15	o,16	o,15	o,14	o,13	o,14	o,22	o,22	o,27	o,25
$s_{\bar{x}}$	o,o7	o,1o	o,o6	o,o4	o,o4	o,o5	o,o5	o,o4	o,o4	o,o4	o,o7	o,o7	o,o8	o,o7

Tabelle 12 Chromkonzentration im Serum gesunder Probanden nach i.v. Injektion von 1 IE Altinsulin

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$), der Medianwerte (z) sowie der zentralen Quartilsbreiten (ZQB))

Proband Nr.	Chrom im Serum (ppb)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach Insulinbelastung													
I	1,42	1,11	1,14	1,37	o,93	o,96	o,91	1,4o	1,32	1,o1	1,o9	1,68	1,17	1,o9
II	o,48	o,57	o,5o	o,42	o,48	o,55	o,59	o,61	o,38	o,69	o,75	o,75	o,61	o,81
III	o,84	o,78	o,92	o,89	1,28	o,95	1,o3	1,o6	1,o9	o,64	1,53	o,81	4,54	1,31
IV	o,99	o,91	1,1o	1,o4	1,28	1,24	1,17	o,51	o,88	1,13	1,o4	o,91	1,15	1,o4
V	1,44	1,16	o,99	1,87	1,76	1,42	1,56	1,73	1,27	1,o2	o,91	o,34	1,19	1,47
VI	1,52	1,4o	1,o7	3,37	1,85	1,24	o,56	1,18	2,o5	1,32	1,63	1,21	1,1o	2,19
VII	1,51	1,54	1,9o	1,24	1,18	1,59	1,35	1,37	2,o1	o,91	1,81	1,51	1,35	1,21
VIII	o,76	1,53	o,87	1,o2	o,89	1,32	1,12	o,79	o,76	o,94	2,14	1,37	o,64	o,64
IX	o,78	o,64	o,76	o,68	o,84	4,92	o,76	1,o8	12,79	17,63	1,11	o,95	1,18	o,79
X	1,59	1,21	1,1o	1,17	o,55	o,95	o,92	1,o2	o,68	1,23	1,o5	1,o2	1,o2	o,46
XI	o,99	2,48	o,92	o,68	1,43	1,46	1,63	o,88	1,o2	1,53	o,34	o,82	1,36	1,26
$\bar{x}$	1,12	1,21	1,o2	1,25	1,13	1,51	1,o5	1,o6	2,2o	2,55	1,22	1,o3	1,39	1,12
s	o,39	o,54	o,34	o,8o	o,45	1,17	o,36	o,36	3,55	5,o1	o,51	o,38	1,o7	o,47
$s_{\bar{x}}$	1,12	o,16	o,1o	o,24	o,13	o,35	o,11	o,11	1,o7	1,51	o,15	o,12	o,32	o,14
z	o,99	1,16	o,99	1,o4	1,18	1,24	1,o3	1,o6	1,o9	1,o2	1,o9	o,95	1,17	1,o9
ZQB	o,7o	o,69	o,22	o,61	o,54	o,5o	o,51	o,51	1,o5	o,38	o,66	o,52	o,27	o,5o

Tabelle 13

Korrelationen zwischen der Chromkonzentration im Serum (Cr), der Blutglucose (BG), dem Seruminsulin (I) sowie den freien Fettsäuren im Serum (FFS) bei gesunden Probanden (n = 11) nach oraler oder intravenöser Glucosebelastung bzw. i.v. Insulininjektion.

Die angegebenen negativen oder positiven (linearen) Korrelationskoeffizienten charakterisieren die Beziehung zwischen den Änderungen der jeweiligen zwei Variablen gegenüber dem Ausgangsniveau nach oraler oder i.v. Glucose- bzw. Insulingabe. Sie wurden für bestimmte Zeiträume berechnet, wobei die Differenzen gegenüber dem Vorwert zu den einzelnen Zeitpunkten innerhalb dieser Zeiträume in die Berechnung eingingen. Als Ausgangsniveau wurde der Mittelwert ($\bar{x}$) der fünf Bestimmungen zwischen -6o und $\pm$o definiert. Für diese Phase vor den Behandlungen (-6o bis $\pm$o) erfolgte die Berechnung der Korrelationen zwischen den verschiedenen Variablen (Cr, BG, FFS, I) auf der Basis der Absolutwerte.

Die Signifikanzen dieser Korrelationskoeffizienten sind für ein Irrtumsrisiko von α = 5 % ($p \leq o,o5$) und α = 1 % ($p \leq o,o1$) durch Unterstreichen in folgender Weise markiert: ----- $p \leq o,o5$, ——— $p \leq o,o1$. Die jeweiligen Signifikanzschwankungen, die vom variablen Stichprobenumfang abhängen, sind aus Raumgründen hier nicht angegeben.

Verglichene Variable	Ausgangsniveau	Korrelationskoeffizienten r: Änderungen gegenüber dem Ausgangsniveau in den angegeb. Zeiträumen									
	-6o bis $\pm$o	+5 bis +1o	+1o bis +3o	+15 bis +3o	+5 bis +3o	+3o bis +6o	+6o bis +9o	+9o bis +12o	+6o bis +12o	+5 bis +6o	+5 bis +12o
orale Glucosebelastung											
Cr/BG	o	-o,o8	-o,11	-o,1o	o,1o	o	o,39	-o,5o	-o,38	o	-o,24
Cr/FFS	-o,18	-o,o1	-o,o4	o,o3	-o,o9	-o,o4	-o,o3	-o,o4	-o,o8	-o,o5	-o,11
Cr/I	-o,o4	o,o6	o,o5	o,o7	o,o2	o,19	o,13	o,o8	o,1o	o,13	o,12
BG/FFS	o	-o,19	-o,23	-o,25	-o,o5	-o,59	-o,11	-o,58	-o,52	-o,59	-o,54
BG/I	o	o,67	o,66	o,59	o,72	o,o3	o,21	-o,43	-o,36	o,64	o,59
FFS/I	o,16	o,14	o,o5	o,o8	o,22	-o,2o	o,21	-o,45	-o,38	-o,38	-o,41
i.v. Glucosebelastung											
Cr/BG	o,o3	o,o4	-o,o3	o,11	-o,1o	o,o2	o,17	-o,25	-o,19	-o,o2	-o,o1
Cr/FFS	-o,31	o,42	o,15	o,28	o,23	o,o3	-o,42	-o,o6	-o,o7	o,o9	o,o7
Cr/I	o,o7	-o,13	o,o1	o,o8	-o,21	-o,16	o,2o	-o,o3	-o,1o	-o,o3	-o,o2
BG/FFS	o,13	o,3o	o,17	-o,18	-o,46	-o,43	-o,29	-o,6o	-o,58	-o,42	-o,38
BG/I	o,15	o,25	o,o6	-o,o9	-o,28	-o,37	o,55	o,76	o,67	o,44	o,57
FFS/I	-o,22	-o,29	o,12	o,12	o,o4	-o,44	o,14	-o,53	-o,53	o,21	o,19
i.v. Insulininjektion											
Cr/BG	-o,28	-o,1o	o,o6	o,o9	o	-o,o6	o,o6	-o,2o	-o,o8	o,o1	-o,o2
Cr/FFS	o,o2	o,22	o,18	o,24	o,11	-o,o3	o,o6	o,21	o,13	o,o6	o,o4
Cr/I	o	-o,46	-o,23	-o,39	-o,o1	-o,42	-o,o4	-o,4o	-o,34	-o,o3	-o,o2
BG/FFS	-o,o9	-o,44	o,14	o,o6	o,o6	-o,42	-o,o3	-o,33	-o,23	-o,o3	o,o2
BG/I	o,o5	-o,17	o,o6	-o,22	o,13	o,o6	-o,49	o,15	o,15	o,13	o,o5
FFS/I	o,o5	o,22	o,21	o,1o	-o,33	o,o9	o,13	-o,11	-o,o3	o,14	-o,o1

Tabelle 14:

Statistischer Vergleich der Chromkonzentrationen im Serum gesunder Probanden (n = 11) zwischen jedem Untersuchungszeitpunkt und dem Ausgangswert ($\bar{x}$, n = 11, Auswertungsverfahren: Varianzanalyse . Signifikanz gegenüber dem Vorwert: -:p > o,1)

TEST	Mittlere Chromkonzentration im Serum (ppb)								
	Vorwert $\bar{x}$ -6o' bis +o'	+5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
Glucose oral	1,353	o,974	1,2o6	1,294	o,966	1,2o4	1,174	1,247	1,487	2,o44
Signifikanz		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glucose i.v.	1,158	o,937	o,914	1,642	o,984	1,o84	1,15o	o,974	1,o34	1,123
Signifikanz		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insulin i.v.	1,145	1,5o9	1,o54	1,o57	2,2o4	2,55o	1,218	1,o34	1,392	1,115
Signifikanz		-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 15

Statistischer Vergleich zwischen den Maximalwerten der Chromkonzentration im Serum während jeder Vorperiode (-6o bis ±o min) und dem nachfolgenden Belastungstest (+5 bis +12o min) bei gesunden Probanden
($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$; Statistik: verbundener t-Test)

	Gesunde Probanden (n = 11)		
	orale Glucosebelastung	i.v. Glucosebelastung	Insulininjektion
Maximalkonzentration in der Vorperiode	2,78 ± 1,18	2,o4 ± o,28	1,65 ± o,23
Differenz	o,32 ± 1,65 p > o,1	-o,o6 ± o,5o p > o,1	1,26 ± 1,12 p > o,1
Maximalkonzentration nach erfolgter Belastung	3,o9 ± 1,o4	1,98 ± o,43	2,91 ± 1,o3

4.2. Untersuchungen an Erwachsenendiabetikern

4.2.1. Oraler Glucosetoleranztest

Nach oraler Belastung mit 75 g Glucose war bei allen zehn untersuchten Erwachsenendiabetikern eine eindeutig pathologische Glucosetoleranz festzustellen. Entsprechend dem unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung zeigte das Ausgangsniveau stärkere Schwankungen als bei den gesunden Probanden. Im Mittel wurden Werte zwischen 12o und 13o mg/1oo ml gemessen. Nach der Glucosebelastung kam es zu einem anfangs steileren, nach der 3o. min etwas flacheren Blutglucoseanstieg. Der Maximalwert mit durchschnittlich 28o mg/1oo ml wurde bei Versuchsende nach 2 Std gemessen (Tab. 16, Abb. 1). Sowohl die Mittelwertkurve als auch die für die einzelnen Probanden ermittelten Werte (Maxima: 185 - 49o mg/1oo ml; 2-Std-Wert: 147 - 49o mg/1oo ml) lagen deutlich im Bereich einer pathologischen Glucosetoleranz (Mehnert und Förster, 197o).

Die parallel bestimmten Insulinkonzentrationen ergaben das für Erwachsenendiabetiker typische Bild: Von einem gegenüber Gesunden eher erhöhten Ausgangsniveau kam es zu einer absolut nicht geringeren, jedoch in Anbetracht der hohen Blutglucose relativ schwachen und stark verzögerten Insulinausschüttung (Tab. 17, Abb. 2) (Pfeiffer, 1971).

Wie bei den gesunden Probanden hatte das vermehrt sezernierte Insulin eine Abnahme der FFS-Konzentration im Serum zur Folge. Von dem für Diabetiker erhöhten Ausgangsniveau fiel der FFS-Gehalt im Serum entsprechend der länger andauernden Erhöhung des Seruminsulins bis zum Versuchsende auf gleiche Werte wie bei den gesunden Probanden ab (Tab. 18, Abb. 3).

Eine signifikante Veränderung der Chromkonzentration im Serum war als Folge der Glucosebelastung nicht nachzuweisen.

Auch die während der Vorphase und des eigentlichen Belastungstests gemessenen Maximalwerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Absolutwerte lagen in der gleichen Größenordnung wie bei den gesunden Probanden (s. Tab. 19, 29, 3o, Abb. 4).

4.2.2. Intravenöser Glucosetoleranztest

Die bei oraler Belastung nachgewiesene Glucosetoleranzstörung zeigte sich auch nach intravenöser Injektion von o,5 g Glucose pro kg Körpergewicht. Als Zeichen der verminderten Glucoseaufnahme durch die Körperperipherie und die Leber nahm die auf zunächst gleiche Werte erhöhte Blutglucose mit geringerer Geschwindigkeit ab als bei Gesunden. Die mittlere Eliminationskonstante k_G lag mit o,68 deutlich im pathologischen Bereich (< 1,o) (s. Tab. 2o, 31, Abb. 5).

Mit einer Ausnahme (1,o2), die knapp die obere Grenze überschritt, gilt die Aussage auch für die Einzelwerte. Sie schwankten bei den übrigen 9 Patienten zwischen o,39 und o,83.

Noch deutlicher als beim oralen Glucosetoleranztest trat die primär durch eine Sekretionsstarre charakterisierte diabetische Störung der ß-Zellfunktion bei dieser Untersuchung zu Tage. Ein initialer "Peak" war überhaupt nicht erkennbar, sondern das Seruminsulin lag nach einem Anstieg um etwa 3o - 4o μE/ml während der gesamten Beobachtungszeit auf einem mittleren Niveau von etwa 6o μE/ml (Tab. 21, Abb. 6).

Bei den freien Fettsäuren war ein ähnlicher Verlauf wie nach oraler Glucosebelastung festzustellen (Tab. 22, Abb. 7).

Abgesehen von einer durch einen Extremwert verursachten Abweichung, zeigte das Serumchrom gegenüber dem Ausgangsniveau keine Veränderungen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Vor- und Nachwerten war ebensowenig nachweisbar wie bei dem Vergleich zwischen den Maximalkonzentrationen vor

und nach der Glucoseinjektion (s. Tab. 23, 29, 3o, Abb. 8).

4.2.3. Altinsulin i.v.

Sieht man von dem unterschiedlichen Ausgangsniveau der Blutglucose, des Seruminsulins und der freien Fettsäuren im Serum ab, waren erwartungsgemäß keine Unterschiede in den Veränderungen dieser Größen nach i.v. Injektion von 1 I.E Altinsulin zwischen Gesunden und Diabetikern festzustellen. Die Blutglucose nahm nur geringfügig und vorübergehend ab. Die Insulinkonzentration im Serum stieg kurzfristig auf einen um 1oo μE/ml liegenden Wert an und erreichte bereits nach 2o min wieder das Ausgangsniveau; die freien Fettsäuren zeigten einen geringen Abfall um etwa o,15 mval/l für ungefähr 45 min und lagen ab der 6o. min wieder auf dem Ausgangsniveau (Tab. 24-26, Abb. 9-11).

In gleicher Weise wie bei gesunden Probanden und nach Belastung mit Glucose war bei diesen Untersuchungen weder eine signifikante Abweichung der Chromwerte vom Ausgangsniveau nachzuweisen (s. Tab. 27, 29, Abb. 12), noch ein signifikanter Unterschied zwischen den Maximalwerten in der Vor- und Hauptphase der Untersuchung zu sichern (s. Tab. 3o).

4.2.4. Beziehungen zwischen Blutglucose, Seruminsulin, freien Fettsäuren im Serum und Serumchrom

Generell war bei den Diabetikern eine positive Korrelation zwischen Blutglucose und Seruminsulin nach oraler Glucosebelastung nachzuweisen. Da aber in der zweiten Versuchshälfte trotz noch weiter steigender Blutzuckerkonzentration der Insulinspiegel bereits wieder leicht abnahm, konnte im Gegensatz zu den Gesunden diese Beziehung bei isolierter Betrachtung einzelner Zeitabschnitte nur für den ersten Versuchsteil aufgezeigt werden. Zwischen freien Fettsäuren und Blutglucose war für nahezu alle Zeitabschnitte eine deutliche

negative Korrelation erkennbar, für die Beziehung zwischen Seruminsulin und freien Fettsäuren wurde ein entsprechender Zusammenhang nur für den Gesamtversuch bzw. für die erste Versuchsstunde deutlich (s. Tab. 28 oberer Teil).

Da die für Diabetiker typische Verzögerung der glucoseabhängigen Insulinsekretion besonders gut nach intravenöser Glucosebelastung erkennbar war, darf es nicht verwundern, wenn bei diesem Test weder für einzelne Zeitabschnitte noch für den Gesamtversuch eine Korrelation zwischen beiden Größen gesichert werden konnte. Das gleiche gilt für die Beziehung zwischen der plateauartigen Erhöhung des Seruminsulins und der bis zur 9o. min kontinuierlich sinkenden FFS-Konzentration im Serum (s. Tab. 28, mittlerer Teil).

Infolge der geringfügigen Änderungen der Blutglucose nach intravenöser Insulininjektion war wie bei gesunden Probanden für die Phase der stärksten Erhöhung des Seruminsulins, d.h. bis zur 3o. min, keine Korrelation nachzuweisen. Nur unter Einschluß der danach folgenden Phase, in der beide Parameter gleichgerichtete, aber absolut geringe Veränderungen aufwiesen, ergab sich rechnerisch ein Hinweis auf eine schwache, in diesem Falle positive Korrelation (s. Tab. 28, unterer Abschnitt).

Sowohl nach oraler als auch intravenöser Glucosebelastung war kein signifikanter Zusammenhang zwischen Änderungen von Blutglucose oder Seruminsulin und Schwankungen der Chromkonzentration zu erkennen. Eine etwas deutlichere (negative) Korrelation wurde nur zwischen der geringfügigen initialen Abnahme der Blutglucose nach i.v. Insulininjektion und den für den gleichen Zeitraum errechneten Variationen im Serumchrom festgestellt. Diesem Ergebnis kann aber keine Bedeutung zugemessen werden. Wie bei gesunden Probanden, für die keine derartige Korrelation zu errechnen war, war nämlich kein signifikanter Unterschied zwischen Ausgangsniveau und nachfolgenden Chromwerten nachzuweisen (s. Tab. 29), so daß tatsächliche relevante Veränderungen des Serumchroms unwahrscheinlich sind und deswegen die nur mäßig hohen (negativen)

Korrelationskoeffizienten bestenfalls eine Tendenz aufzeigen könnten, die durch weitere gleichartige Befunde zu bestätigen wären. Dafür ergab sich jedoch kein Anhalt.

In gleicher Weise müssen auch die nach intravenöser Glucoseinjektion für drei ineinander übergreifende Zeitabschnitte festgestellten Korrelationen zwischen Chrom und FFS im Serum als bedeutungslos erachtet werden. Ein gleicher Zusammenhang war nämlich für die beiden anderen Belastungsteste nicht zu erkennen, obwohl sich die freien Fettsäuren dort in derselben Weise und von einem ähnlichen Ausgangsniveau verändert (abgenommen) hatten (s. Tab. 28).

Tabelle 16

Glucosekonzentration im Blut von Erwachsenendiabetikern nach oraler Gabe von 75 g Glucose
(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	Blutglucose (mg/1oo ml) min vor bezw. nach oraler Glucosebelastung													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
XI	14o	119	11o	125	95	113	14o	128	14o	14o	195	2o4	232	2o1
XII	11o	122	116	11o	116	119	113	113	1o1	253	235	213	244	274
XIII	145	143	134	141	136	143	136	143	171	178	196	246	29o	328
XIV	98	98	97	95	87	1o9	114	111	147	185	182	185	16o	17o
XV	163	186	174	175	178	178	177	2oo	219	312	3oo	342	42o	49o
XVI	165	163	165	148	163	148	17o	156	165	2o2	216	213	224	27o
XVII	141	129	126	12o	125	112	144	15o	184	216	268	31o	352	338
XVIII	84	97	87	86	84	84	12o	14o	141	198	187	2o6	218	2o6
XIX	159	159	156	14o	137	142	153	166	172	243	3o4	317	354	378
XX	92	92	95	99	92	96	1o2	12o	138	166	161	186	17o	147
$\bar{x}$	129,7	13o,8	126,o	123,9	121,3	124,4	136,9	142,7	157,8	2o9,3	224,4	242,2	266,4	28o,2
s	3o,9	31,6	3o,7	27,6	32,6	28,o	25,o	27,2	32,o	49,5	5o,6	58,8	85,4	1o5,9
$s_{\bar{x}}$	9,8	1o,o	9,7	8,7	1o,3	8,9	7,9	8,6	1o,1	15,7	16,o	18,6	27,o	33,5

Tabelle 17 Insulinkonzentration im Serum von Erwachsenendiabetikern nach oraler Gabe von 75 g Glucose

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	Seruminsulin (µE/ml)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach oraler Glucosebelastung													
XI	54,6	63,4	56,4	48,o	52,8	51,o	53,8	66,8	71,3	87,4	116,4	125,o	132,8	152,2
XII	17,3	9,7	8,8	12,8	11,1	7,9	6,3	13,7	24,1	38,3	4o,6	55,o	89,8	89,o
XIII	14,6	17,4	19,1	17,6	14,6	26,4	18,5	25,1	29,6	37,5	38,7	48,2	81,9	65,5
XIV	32,2	3o,o	32,7	33,7	21,9	24,6	38,9	71,3	91,2	113,o	118,5	85,3	92,1	84,1
XV	11,2	11,3	13,o	12,3	12,9	13,9	14,1	19,6	2o,1	18,4	21,8	19,5	24,2	27,4
XVI	42,5	44,o	4o,8	31,6	35,8	31,9	3o,2	22,4	27,8	31,7	37,5	51,5	47,8	46,9
XVII	48,o	41,2	39,8	21,7	19,5	27,5	3o,2	11,9	39,1	44,3	55,8	74,6	112,8	135,8
XVIII	25,6	19,o	12,7	13,6	1o,1	17,o	23,2	45,7	51,7	64,4	46,2	5o,8	78,1	75,9
XIX	22,2	23,1	22,9	15,8	18,7	29,1	26,6	28,9	39,2	43,2	51,9	52,8	51,2	45,5
XX	22,9	19,7	19,o	17,4	17,5	22,3	63,6	68,8	8o,9	132,4	1oo,3	139,6	144,6	115,8
$\bar{x}$	29,1	27,9	26,5	22,5	21,5	25,2	3o,5	37,4	47,5	61,1	62,7	7o,2	85,5	83,8
s	14,8	17,o	15,4	11,7	13,2	11,7	17,6	23,7	25,3	37,8	35,2	37,1	37,9	4o,6
$s_{\bar{x}}$	4,7	5,4	4,9	3,7	4,2	3,7	5,6	7,5	8,o	11,9	11,1	11,7	12,o	12,8

Tabelle 18 Konzentration der freien Fettsäuren im Serum von Erwachsenendiabetikern nach oraler Gabe von 75 g Glucose

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	FFS im Serum (mval/l)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach oraler Glucosebelastung													
XI	o,49	o,6o	o,61	o,63	o,52	o,5o	o,6o	o,54	o,55	o,45	o,44	o,36	o,26	o,26
XII	o,83	o,93	o,99	1,16	1,35	1,26	1,o9	o,96	1,oo	o,89	o,5o	o,39	o,44	o,35
XIII	o,63	o,86	o,7o	o,52	o,63	o,61	o,72	o,73	o,67	o,67	o,51	o,48	o,29	o,19
XIV	o,56	o,82	o,88	1,o7	o,92	o,95	o,8o	o,89	o,84	o,71	o,37	o,16	o,o7	o,o3
XV	1,o4	1,44	1,24	1,14	o,84	1,o5	1,o5	o,63	o,49	o,53	o,39	o,3o	o,19	o,16
XVI	o,24	o,29	o,3o	o,23	o,2o	o,25	o,16	o,17	o,25	o,21	o,22	o,21	o,15	o,o8
XVII	1,97	1,56	1,2o	o,89	o,96	1,o3	o,98	1,o6	o,92	o,7o	o,56	o,38	o,11	o,o3
XVIII	o,64	o,9o	o,68	o,48	o,56	o,58	o,54	o,48	o,3o	o,34	o,23	o,15	o,12	o,12
XIX	o,38	o,35	o,41	o,41	o,4o	o,38	o,35	o,35	o,49	o,3o	o,28	o,22	o,19	o,12
XX	o,8o	o,98	o,96	o,6o	o,72	o,71	o,72	o,57	o,61	o,59	o,46	o,47	o,27	o,27
$\bar{x}$	o,76	o,87	o,8o	o,71	o,71	o,73	o,7o	o,64	o,61	o,54	o,4o	o,31	o,21	o,16
s	o,48	o,41	o,31	o,33	o,33	o,33	o,3o	o,28	o,25	o,21	o,12	o,12	o,11	o,11
$s_{\bar{x}}$	o,15	o,13	o,1o	o,1o	o,1o	o,1o	o,1o	o,o9	o,o8	o,o7	o,o4	o,o4	o,o3	o,o3

Tabelle 19 Chromkonzentration im Serum von Erwachsenendiabetikern nach oraler Gabe von 75 g Glucose

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$), der Medianwerte (Z) sowie der zentralen Quartilsbreiten (ZQB))

Proband Nr.	Chrom im Serum (ppb)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach oraler Glucosebelastung													
XI	o,73	o,53	o,54	o,55	o,55	o,33	o,24	1,19	o,4o	1,oo	o,22	o,44	o,69	o,62
XII	o,51	1,o7	o,87	o,63	o,45	1,1o	o,72	1,73	o,72	o,75	1,o7	o,87	o,69	o,45
XIII	o,88	1,oo	o,88	1,2o	o,66	o,28	o,91	11,99	1,4o	1,o5	1,68	1,11	1,14	1,o3
XIV	o,64	1,12	2,32	2,28	1,46	o,97	1,31	1,39	1,91	1,54	1,69	1,39	1,5o	1,76
XV	o,5o	1,1o	o,88	o,64	1,33	1,14	1,93	o,79	1,oo	o,88	o,64	o,57	o,62	1,62
XVI	1,69	1,39	o,81	1,63	2,47	1,42	1,42	1,o5	1,93	1,36	o,95	1,19	1,83	1,19
XVII	o,64	o,94	1,55	o,43	o,55	o,88	o,76	o,43	o,91	1,o9	1,oo	o,58	o,73	1,oo
XVIII	o,88	o,66	o,81	o,84	o,95	1,17	o,95	o,66	o,81	1,o6	o,92	o,92	1,83	o,77
XIX	1,71	1,27	o,63	1,77	1,61	1,17	1,3o	o,63	2,31	o,89	o,7o	o,6o	o,38	o,92
XX	1,o2	1,29	1,12	1,9o	o,75	o,75	1,53	2,24	1,o5	1,53	o,75	1,o2	o,99	1,19
$\bar{x}$	o,92	1,o4	1,o4	1,19	1,o8	o,92	1,11	2,21	1,24	1,12	o,96	o,87	1,o4	1,o6
s	o,44	o,27	o,53	o,66	o,64	o,37	o,49	3,48	o,62	o,27	o,45	o,31	o,52	o,41
$s_{\bar{x}}$	o,14	o,o9	o,17	o,21	o,2o	o,12	o,15	1,o5	o,2o	o,o9	o,14	o,1o	o,16	o,13
Z	o,81	1,o9	o,88	1,o2	o,85	1,o4	1,13	1,12	1,o3	1,o6	o,94	o,9o	o,86	1,o2
ZQB	o,38	o,33	o,31	1,14	o,91	o,42	o,66	1,o7	1,1o	o,47	o,37	o,53	o,81	o,42

Tabelle 2o

Glucosekonzentration im Blut von Erwachsenendiabetikern nach i.v. Injektion von o,5 g Glucose/kg KG

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel-(s) und Mittelwerte($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	Blutglucose (mg/1oo ml)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach i.v. Glucosebelastung													
XI	153	136	161	151	155	434	4o8	378	344	296	288	23o	199	166
XII	163	111	111	128	122	438	416	32o	396	219	267	24o	2o8	18o
XIII	124	113	12o	123	113	328	318	254	3oo	294	265	239	2o4	211
XIV	119	127	1o8	129	123	444	3o4	314	322	3o4	262	244	196	142
XV	21o	218	216	216	222	45o	437	391	388	35o	318	3oo	3o1	29o
XVI	165	16o	16o	17o	154	388	346	31o	3o6	35o	29o	296	244	228
XVII	112	122	118	121	126	414	384	354	329	321	35o	268	2o2	165
XVIII	1o2	1o2	99	111	99	396	352	314	278	274	198	174	172	171
XIX	112	12o	115	125	125	486	4o7	38o	356	33o	266	259	225	195
XX	91	86	88	91	92	392	314	3o8	294	288	227	193	138	116
$\bar{x}$	135,1	129,5	129,6	136,5	133,1	417,o	368,6	332,3	331,3	3o2,6	273,1	244,3	2o8,9	186,4
s	36,7	36,8	38,4	35,o	37,1	43,6	47,9	42,6	39,6	39,o	42,8	4o,o	43,1	48,6
$s_{\bar{x}}$	11,6	11,7	12,2	11,1	11,7	13,8	15,2	13,5	12,5	12,3	13,5	12,6	13,6	15,4

Tabelle 21 Insulinkonzentration im Serum von Erwachsenendiabetikern nach i.v. Injektion von o,5 g Glucose/kg KG

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	Seruminsulin (μE/ml)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach i.v. Glucosebelastung													
XI	43,3	64,6	57,5	52,o	44,2	51,6	61,1	66,9	11o,2	111,8	1o3,9	1o3,2	88,4	91,7
XII	21,5	11,5	16,1	13,3	13,6	27,6	18,7	24,8	26,7	3o,1	29,2	3o,o	45,7	33,5
XIII	23,1	21,8	22,9	2o,6	19,8	22,5	22,4	34,9	28,8	39,5	43,3	36,2	54,5	49,3
XIV	47,1	32,1	36,2	36,7	37,6	69,o	93,8	99,4	96,3	95,7	81,9	83,o	77,o	6o,8
XV	17,5	16,9	14,1	12,7	12,8	15,6	14,8	19,o	16,3	14,o	13,2	43,5	19,2	17,6
XVI	32,8	31,8	24,1	3o,5	28,2	37,1	36,o	41,6	41,8	63,4	57,o	49,2	46,7	5o
XVII	36,3	27,o	26,o	11,6	18,9	53,9	77,8	85,o	8o,3	7o,3	63,6	65,1	61,o	43,o
XVIII	19,9	17,6	18,3	14,8	13,7	145,3	111,1	8o,o	66,8	44,1	51,2	42,6	33,6	15,7
XIX	2o,6	22,5	23,8	2o,2	16,7	16,3	21,o	26,3	35,4	35,5	37,6	31,4	34,5	31,4
XX	13,5	17,8	16,5	17,o	15,3	137,1	133,7	138,1	134,3	118,5	118,4	93,7	114,8	83,1
$\bar{x}$	27,6	26,4	25,6	22,9	22,1	57,6	59,o	61,6	63,7	62,3	59,9	57,8	57,5	47,6
s	11,5	15,o	12,9	13,o	11,o	47,4	43,1	39,o	4o,3	36,1	33,1	26,8	28,8	25,4
$s_{\bar{x}}$	3,6	4,7	4,1	4,1	3,5	15,o	13,6	12,3	12,7	11,4	1o,5	8,5	9,1	8,o

Tabelle 22 Konzentration der freien Fettsäuren im Serum von Erwachsenendiabetikern nach i.v. Injektion von o,5 g Glucose/kg KG

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	FFS im Serum (mval/l)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach i.v. Glucosebelastung													
XI	o,67	o,72	o,63	o,55	o,48	o,5o	o,4o	o,34	o,48	o,36	o,28	o,25	o,25	o,24
XII	o,64	o,42	o,68	o,85	o,69	o,54	o,67	o,73	o,68	o,56	o,32	o,3o	o,28	o,28
XIII	o,65	o,72	o,61	o,47	o,55	o,46	o,5o	o,45	o,54	o,41	o,34	o,25	o,19	o,21
XIV	o,48	o,48	o,44	o,48	o,59	o,53	o,48	o,42	o,33	o,24	o,12	o,11	o,12	o,1o
XV	o,47	o,68	o,71	o,68	o,6o	o,64	o,71	o,68	o,53	o,52	o,5o	o,42	o,45	o,37
XVI	o,18	o,32	o,27	o,25	o,21	o,18	o,19	o,19	o,15	o,13	o,12	o,12	o,o7	o,o6
XVII	1,73	1,37	2,o4	1,o2	1,82	1,2o	1,25	o,85	o,77	o,62	o,38	o,32	o,14	o,58
XVIII	o,92	o,47	o,45	o,39	o,41	o,36	o,33	o,24	o,17	o,12	o,12	o,o8	o,o7	o,13
XIX	o,51	o,54	o,48	o,48	o,46	o,44	o,29	o,45	o,38	o,46	o,28	o,33	o,21	o,15
XX	o,51	o,64	o,58	o,51	o,51	o,42	o,49	o,43	o,51	o,32	o,25	o,22	o,16	o,21
$\bar{x}$	o,63	o,64	o,69	o,57	o,63	o,53	o,53	o,48	o,45	o,37	o,27	o,24	o,19	o,23
s	o,41	o,29	o,49	o,23	o,44	o,27	o,3o	o,21	o,2o	o,17	o,12	o,11	o,11	o,15
$s_{\bar{x}}$	o,13	o,o9	o,16	o,o7	o,14	o,o8	o,o9	o,o7	o,o6	o,o5	o,o4	o,o3	o,o4	o,o5

Tabelle 23 Chromkonzentration im Serum von Erachsenendiabetikern nach i.v. Injektion von o,5 g Glucose/kg KG

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Einzel-(s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) sowie der Medianwerte (Z) und der zentralen Quartilsbreiten (ZQB))

Proband Nr.	Chrom im Serum (ppb)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach i.v. Glucosebelastung													
XI	o,98	1,49	1,25	1,46	1,11	1,27	1,33	1,17	1,65	2,14	1,49	1,22	1,84	1,63
XII	1,2o	1,69	1,31	o,86	1,o9	1,42	1,8o	1,97	1,46	1,2o	1,24	1,5o	21,15	1,5o
XIII	1,64	1,54	1,1o	o,99	1,27	1,16	1,47	o,51	1,84	o,57	o,82	1,33	1,27	1,3o
XIV	1,58	o,76	o,76	o,76	o,28	o,28	o,59	o,28	o,87	1,94	2,17	o,56	1,21	1,1o
XV	o,47	1,6o	o,41	o,77	o,69	o,83	o,55	o,28	o,5o	o,94	o,52	o,64	o,28	o,8o
XVI	1,68	o,77	1,11	1,38	o,91	1,28	o,91	o,81	1,52	1,38	1,52	2,96	1,25	o,67
XVII	o,64	3,57	o,86	2,45	o,96	1,o1	1,o5	1,24	1,o5	1,24	1,43	o,89	3,63	1,11
XVIII	2,63	1,73	1,85	2,84	1,11	1,98	2,55	1,23	1,81	1,28	1,o3	1,44	o,74	o,78
XIX	o,79	o,62	o,85	1,31	o,85	1,33	1,31	o,87	o,67	1,95	1,23	1,51	1,51	1,41
XX	o,61	o,76	o,7o	1,32	1,46	o,58	o,64	o,85	o,94	o,67	1,32	o,76	o,58	1,52
$\bar{x}$	1,22	1,45	1,o2	1,41	o,97	1,11	1,22	o,86	1,23	1,33	1,28	1,28	3,35	1,18
s	o,67	o,87	o,4o	o,7o	o,33	o,47	o,62	o,34	o,48	o,54	o,44	o,69	6,32	o,34
$s_{\bar{x}}$	o,21	o,27	o,13	o,22	o,1o	o,15	o,2o	o,1o	o,15	o,17	o,14	o,22	2,oo	o,11
Z	1,o9	1,52	o,98	1,32	1,o3	1,22	1,18	o,89	1,26	1,26	1,28	1,28	1,26	1,21
ZQB	1,oo	o,93	o,49	o,6o	o,26	o,5o	o,83	o,36	o,78	1,oo	o,46	o,74	1,1o	o,7o

Tabelle 24 Glucosekonzentration im Blut von Erwachsenendiabetikern nach i.v. Injektion von 1 IE Altinsulin

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	Blutglucose (mg/1oo ml) min vor bzw. nach Insulinbelastung													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
XI	16o	156	149	16o	142	135	16o	139	163	163	118	135	135	135
XII	12o	125	129	112	1o5	11o	1o5	11o	1o7	96	1o4	85	87	9o
XIII	13o	13o	114	114	118	118	1o8	12o	113	131	1o8	115	114	114
XIV	112	111	112	98	1o4	98	98	98	96	1o2	1o1	1o1	1o5	112
XV	228	238	222	2o9	2o2	24o	231	219	2oo	2o6	196	186	193	2o6
XVI	14o	137	141	135	134	131	14o	118	127	1o5	115	127	1o8	12o
XVII	89	92	92	116	1o2	92	1oo	97	94	86	95	95	1o8	92
XVIII	1o6	1o6	1o3	114	97	1o5	1o4	87	94	91	1o3	91	1o4	1oo
XIX	136	139	126	129	132	119	115	118	134	118	123	114	1o1	89
XX	82	81	81	86	88	9o	86	82	88	85	8o	88	91	88
$\bar{x}$	13o,3	131,5	126,9	127,3	122,4	123,8	124,7	118,8	121,6	118,3	114,3	113,7	114,6	114,6
s	41,7	43,8	39,5	35,1	33,o	43,6	43,2	39,2	36,o	39,o	31,2	3o,5	3o,5	35,7
$s_{\bar{x}}$	13,2	13,8	12,5	11,1	1o,5	13,8	13,7	12,4	11,4	12,3	9,9	9,6	9,6	11,3

Tabelle 25 Insulinkonzentration im Serum von Erwachsenendiabetikern nach i.v. Injektion von 1 IE Altinsulin

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichungen der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	Seruminsulin (µE/ml)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach Insulinbelastung													
XI	6o,6	74,9	9o,9	46,7	68,2	139,3	83,4	65,8	52,3	48,9	52,5	44,9	35,6	49,7
XII	21,4	18,4	22,4	3o,3	25	72,3	41,5	24,7	28,3	29,6	21,5	18,1	2o,9	2o,3
XIII	28,2	24,1	33,7	22,o	23,4	91,8	39,6	26,8	25,o	3o,1	19,7	2o,2	19,8	22,o
XIV	3o,1	29,5	28,5	29,o	28,6	133,2	9o,1	44,7	38,4	29,9	33,o	31,5	33,9	33,2
XV	19,4	16,7	11,3	11,5	11,8	125,7	135,3	95,4	4o,8	55,6	15,3	11,7	1o,4	1o,3
XVI	36,7	28,7	28,2	34,3	31,1	94,1	59,4	47,1	41,9	29,4	28,4	29,o	3o,o	24,3
XVII	25,2	27,9	36,1	32,3	26,o	125,9	77,2	26,1	22,o	15,2	14,5	19,5	13,5	13,6
XVIII	19,9	22,1	26,3	2o,5	22,2	83,7	28,6	26,2	19,4	22,3	11,4	6,1	13,5	16,1
XIX	21,7	23,7	2o,3	22,5	12,8	84,3	32,8	22,7	26,o	23,o	13,3	14,6	13,7	2o,o
XX	14,5	15,4	14,4	14,4	16,3	72,3	27,1	19,6	16,1	18,5	16,2	12,9	22,6	23,4
$\bar{x}$	27,8	28,1	31,2	26,4	26,5	1o2,3	61,5	39,9	31,o	3o,3	22,6	2o,9	21,4	23,3
s	13,1	17,2	22,4	1o,4	16,o	26,o	34,9	24,3	11,7	12,8	12,5	11,4	9,1	11,2
$s_{\bar{x}}$	4,2	5,4	7,1	3,3	5,1	8,2	11,o	7,7	3,7	4,o	4,o	3,6	2,9	3,5

Tabelle 26 Konzentration der freien Fettsäuren im Serum von Erwachsenendiabetikern nach i.v. Injektion von 1 IE Altinsulin

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Standardabweichung der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$))

Proband Nr.	FFS im Serum (mval/l)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach Insulinbelastung													
XI	o,58	o,6o	o,61	o,37	o,54	o,39	o,48	o,43	o,45	o,42	o,45	o,74	o,53	o,64
XII	o,35	o,39	o,53	o,55	o,53	o,51	o,48	o,49	o,29	o,31	o,38	o,38	o,54	o,74
XIII	o,51	o,83	o,67	o,71	o,65	o,59	o,64	o,59	o,49	o,45	o,65	o,74	o,79	o,78
XIV	o,33	o,43	o,57	o,5o	o,54	o,53	o,48	o,4o	o,38	o,27	o,44	o,54	o,61	o,69
XV	o,95	o,77	o,61	o,49	o,58	o,64	o,45	o,4o	o,29	o,56	o,51	o,56	o,74	o,74
XVI	o,29	o,19	o,21	o,19	o,23	o,2o	o,18	o,21	o,18	o,17	o,12	o,18	o,17	o,21
XVII	1,17	1,59	2,2o	1,o3	1,3o	1,o2	2,o4	1,27	1,o4	o,79	1,15	1,54	1,41	1,25
XVIII	o,56	o,43	o,62	o,59	o,54	o,56	o,44	o,38	o,25	o,25	o,44	o,48	o,27	o,48
XIX	o,28	o,35	o,38	o,39	o,31	o,34	o,27	o,24	o,26	o,26	o,29	o,32	o,31	o,32
XX	o,58	o,73	o,53	1,o1	o,95	o,77	o,67	o,63	o,99	1,o2	o,85	o,64	o,93	o,91
$\bar{x}$	o,56	o,63	o,69	o,58	o,62	o,56	o,61	o,5o	o,46	o,45	o,53	o,61	o,63	o,68
s	o,29	o,39	o,55	o,27	o,31	o,23	o,52	o,3o	o,31	o,27	o,29	o,37	o,36	o,3o
$s_{\bar{x}}$	o,o9	o,12	o,17	o,o9	o,1o	o,o7	o,17	o,o9	o,1o	o,o9	o,o9	o,12	o,12	o,o9

Tabelle 27 Chromkonzentration im Serum von Erwachsenendiabetikern nach i.v. Injektion von 1 IE Altinsulin

(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$), der Medianwerte (Z) sowie der zentralen Quartilsbreiten (ZQB))

Proband Nr.	Chrom im Serum (ppb)													
	-6o'	-5o'	-4o'	-2o'	± o'	+ 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
	min vor bzw. nach Insulinbelastung													
XI	1,o2	1,74	1,29	o,95	o,9o	o,72	o,79	o,72	o,41	o,36	o,47	o,41	o,61	o,77
XII	o,93	o,77	1,25	1,o3	1,o6	1,63	1,12	o,99	o,99	o,99	1,28	1,15	19,39	o,77
XIII	1,92	2,18	o,97	o,57	o,8o	o,43	o,72	o,6o	o,57	o,63	1,oo	o,49	1,oo	o,63
XIV	o,81	o,9o	o,64	1,1o	1,42	1,24	4,13	o,84	o,81	1,o4	o,87	1,24	1,o7	o,78
XV	o,88	o,79	1,o2	2,34	1,27	1,o7	1,27	1,64	1,33	o,56	o,9o	o,56	1,o5	o,82
XVI	1,51	1,11	1,o5	o,98	o,4o	o,63	o,66	1,88	o,79	8,12	1,22	1,o6	o,53	o,85
XVII	1,76	o,71	o,83	2,84	2,25	1,51	1,42	1,42	2,13	1,64	o,9o	o,99	o,56	o,46
XVIII	1,o6	o,75	o,79	o,91	1,17	1,25	1,o9	1,36	3,4o	1,13	o,72	1,89	o,83	o,91
XIX	o,72	1,16	2,4o	1,o8	o,8o	o,8o	1,oo	o,93	1,21	o,51	o,57	1,o5	o,87	o,87
XX	1,12	o,85	o,94	o,64	1,48	o,91	1,21	o,85	1,oo	o,76	1,45	1,32	1,18	o,61
$\bar{x}$	1,17	1,1o	1,12	1,24	1,16	1,o2	1,34	1,12	1,26	1,57	o,94	1,o2	2,71	o,75
s	o,41	o,49	o,49	o,74	o,5o	o,39	1,o1	o,43	o,89	2,33	o,31	o,44	5,87	o,14
$s_{\bar{x}}$	o,13	o,15	o,16	o,23	o,16	o,12	o,32	o,13	o,28	o,74	o,1o	o,14	1,85	o,o4
Z	1,o4	o,88	1,oo	1,o1	1,12	o,99	1,11	o,96	1,oo	o,88	o,9o	1,o6	o,94	o,78
ZQB	o,63	o,39	o,42	o,19	o,62	o,53	o,48	o,58	o,54	o,57	o,5o	o,68	o,46	o,22

Korrelationen zwischen der Chromkonzentration im Serum (Cr), der Blutglucose (BG), dem Seruminsulin (I) sowie den freien Fettsäuren im Serum (FFS) bei Erwachsenen-diabetikern (n = 1o) nach oraler oder intravenöser Glucosebelastung bzw. i.v. Insulininjektion.

Die angegebenen negativen oder positiven (linearen) Korrelationskoeffizienten charakterisieren die Beziehung zwischen den Änderungen der jeweiligen zwei Variablen gegenüber dem Ausgangsniveau nach oraler oder i.v. Glucose- bzw. Insulingabe. Sie wurden für bestimmte Zeiträume berechnet, wobei die Differenzen gegenüber dem Vorwert zu den einzelnen Zeitpunkten innerhalb dieser Zeiträume in die Berechnung eingingen. Als Ausgangsniveau wurde der Mittelwert ($\bar{x}$) der fünf Bestimmungen zwischen -6o und ± o definiert. Für diese Phase vor den Behandlungen (-6o bis +o) erfolgte die Berechnung der Korrelationen zwischen den verschiedenen Variablen (Cr, BG, FFS, I) auf der Basis der Absolutwerte.

Die Signifikanzen dieser Korrelationskoeffizienten sind für ein Irrtumsrisiko von α = 5 % ($p \leq o,o5$) und α = 1 % ($p \leq o,o1$) durch Unterstreichen in folgender Weise markiert: ---- $p \leq o,o5$, ——— $p \leq o,o1$. Die jeweiligen Signifikanzschwankungen, die vom variablen Stichprobenumfang abhängen, sind aus Raumgründen hier nicht angegeben.

Verglichene Variable	Korrelationskoeffizienten r: Ausgangsniveau	Änderungen gegenüber dem Ausgangsniveau in den angegeb. Zeiträumen									
	-6o bis ± o	+5 bis +1o	+1o bis +3o	+15 bis +3o	+5 bis +3o	+3o bis +6o	+6o bis +9o	+9o bis +12o	+6o bis +12o	+5 bis +6o	+5 bis +12o
orale Glucosebelastung											
Cr/BG	o,o9	-o,1o	-o,16	-o,21	-o,o9	-o,27	-o,3o	-o,o2	-o,o1	-o,16	-o,13
Cr/FFS	-o,26	-o,o8	o,17	o,22	o,13	-o,15	-o,1o	-o,27	-o,28	o,13	o,o9
Cr/I	o,o2	o,15	-o,o1	-o,o5	o,o2	o,o9	o,17	o,o9	o,14	-o,o4	-o,o4
BG/FFS	-o,o6	o	-o,52	-o,49	-o,51	-o,59	-o,52	-o,44	-o,48	-o,68	-o,71
BG/I	o,o1	o,19	o,42	o,36	o,48	-o,1o	-o,22	-o,38	-o,29	o,45	o,4o
FFS/I	-o,17	-o,o6	-o,o4	o,o3	-o,11	o,o5	-o,1o	-o,26	-o,19	-o,25	-o,42
i.v. Glucosebelastung											
Cr/BG	-o,21	o,15	o,o8	-o,o6	o,o4	o,14	-o,o7	o,15	o,o2	-o,o2	-o,12
Cr/FFS	o,o3	o,3o	o,28	o,29	o,29	o,38	o	-o,o4	o	o,26	-o,o4
Cr/I	-o,o4	-o,29	-o,o9	-o,o5	-o,14	o	-o,o5	o,o6	o,o2	-o,11	-o,o2
BG/FFS	-o,o9	-o,16	-o,o5	-o,12	o,o5	-o,3o	-o,11	o,o4	-o,o5	o,17	o,3o
BG/I	o,1o	o,o5	o,o9	o,21	o,o7	o,18	-o,32	-o,4o	-o,18	o,o6	o,o9
FFS/I	o	-o,o7	-o,22	-o,26	-o,19	-o,21	-o,21	-o,15	-o,17	-o,16	o,11
i.v. Insulininjektion											
Cr/BG	o,o7	-o,o9	-o,46	-o,54	-o,41	-o,31	-o,29	-o,28	-o,24	-o,25	-o,25
Cr/FFS	o,13	o,o7	-o,o1	-o,o1	-o,o1	o,o2	-o,12	o,o9	o,o7	-o,o2	o,o5
Cr/I	o,o6	o,o6	o,o6	-o,o2	-o,o3	o,o3	o,15	o,12	o,12	o,o3	o
BG/FFS	-o,21	o,o4	o,18	o,17	o,18	o,o5	o,12	o,o4	o,1o	o,11	o,o4
BG/I	o,o7	o,3o	o,17	-o,14	o,22	o	o,o8	o,12	o,12	o,3o	o,28
FFS/I	o	-o,2o	o,12	-o,o1	o,12	o,o3	o,o9	o,46	o,25	o,o4	-o,o3

Tabelle 29

Statistischer Vergleich der Chromkonzentrationen im Serum von Erwachsenen-diabetikern (n = 1o) zwischen jedem Untersuchungszeitpunkt und dem Ausgangswert
($\bar{x}$, n = 1o, Auswertungsverfahren: Varianzanalyse, Signifikanz gegenüber dem Vorwert: -: p > o,1)

TEST	Vorwert $\bar{x}$ -6o' bis ± o'	Mittlere Chromkonzentration im Serum (ppb) + 5'	+1o'	+15'	+2o'	+3o'	+45'	+6o'	+9o'	+12o'
Glucose oral	1.o53	o,921	1,1o7	2,21o	1,244	1,115	o,962	o,869	1,o4o	1,o55
Signifikanz		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glucose i.v.	1.217	1,114	1,22o	o,861	1,231	1,331	1,277	1,281	3,346	1,182
Signifikanz		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insulin i.v.	1,158	1,o19	1,341	1,123	1,264	1,574	o,938	1,o16	2,7o9	o,747
Signifikanz		-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 3o

Statistischer Vergleich zwischen den Maximalwerten der Chromkonzentration im Serum während jeder Vorperiode (-6o bis ±o min) und dem nachfolgenden Belastungstest (+5 bis +12o min) bei Erwachsenendiabetikern ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$; Statistik: verbundener t-Test)

	Erwachsenendiabetiker (n = 1o)		
	orale Glucosebelastung	i.v. Glucosebelastung	Insulininjektion
Maximalkonzentration in der Vorperiode	1,53 ± o,18	1,89 ± o,23	1,83 ± o,18
Differenz	1,29 ± 1,o7 p > o,1	2,2o ± 1,93 p > o,1	2,49 ± 1,91 p > o,1
Maximalkonzentration nach erfolgter Belastung	2,81 ± 1,o3	4,o9 ± 1,91	4,33 ± 1,81

4.3. Vergleich zwischen Diabetikern und Gesunden

Ein statistischer Vergleich des Kurvenverlaufes für die Blutglucose, das Seruminsulin und die freien Fettsäuren, der jeweils durch Partial- oder Gesamtflächen über bzw. unter dem Ausgangsniveau charakterisiert wurde (Tab. 31, 32 und 34), bestätigt die aus der Einzelbetrachtung beider Kollektive abzulesenden Unterschiede.

Die verschlechterte Glucosetoleranz der Diabetiker kam hierbei sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Glucosebelastung in signifikant größeren Flächen über dem Vorwert zum Ausdruck (s. Tab. 31). Daß die Insulinflächen beider Kollektive sich nach oraler Glucosebelastung nicht signifikant unterschieden und nach i.v. Glucosegabe zunächst geringere und bei Versuchsende höhere Insulinflächen nachweisbar waren, weist auf die in Anbetracht des starken Blutglucoseanstiegs relativ zu geringe und nicht zeitgerechte Insulinsekretion der Diabetiker hin (s. Tab. 32).

Charakteristisch für Diabetiker war außerdem eine leichte Erhöhung des Seruminsulins vor den jeweiligen Belastungsversuchen (s. Tab. 32). Sie ging nicht mit einer signifikanten Steigerung des Verhältnisses zwischen Insulin und Blutglucose, des sogenannten "insulinogenen Index", einher (s. Tab. 33) und war somit kein Ausdruck einer gesteigerten Leistung der ß-Zellen des Pankreas, sondern der Versuch einer Anpassung an die ständig auf die Inselzellen einwirkende Blutglucoseerhöhung. Daß die Blutglucosekonzentration dennoch nicht abnahm, weist darauf hin, daß die absolut gesteigerte Sekretionsleistung sogar relativ zu gering war.

Aufgrund der erhöhten Basalkonzentration wird auch verständlich, daß nach exogener Hormongabe (Injektion von Altinsulin) höhere maximale Insulinkonzentrationen im Serum erreicht wurden. Im Kurvenverlauf waren zwischen Diabetikern und Gesunden im übrigen keine Unterschiede erkennbar (Abb. 1o). Die bei der

Flächenberechnung für einige Zeitabschnitte nachzuweisenden signifikanten Unterschiede im Seruminsulin dürften deshalb eher durch Differenzen zwischen den Individuen als durch den Stoffwechselzustand bedingt sein (s. Tab. 32).

Wie aus dem statistischen Vergleich der Glucoseflächen nach Injektion von Altinsulin hervorgeht, bestand auch kein Anhalt für eine Störung der Insulinwirkung und damit einer zusätzlichen Ursache für die verminderte Glucosetoleranz. Die gegenüber Gesunden erhöhte minimale Blutzuckerkonzentration nach der Insulinbelastung war eine Folge des höheren Ausgangsniveaus (s. Tab. 31).

Entsprechend der absolut nicht verminderten, aber zeitlich verzögerten und verlängerten Insulinsekretion war bei den Erwachsenendiabetikern ein länger anhaltender Abfall der freien Fettsäuren im Serum als bei den gesunden Probanden festzustellen. Die unter dem erhöhten Ausgangsniveau befindliche Fläche war deshalb - vor allem in der späteren Phase des Versuches - signifikant größer (s. Tab. 34 oberer Teil). Tendenziell war dieses Verhalten auch nach intravenöser Glucosebelastung erkennbar; allerdings konnte ein signifikanter Unterschied nicht gesichert werden. Dafür war als Ausdruck der initial geringeren Insulinfreisetzung während der ersten halben Stunde vorübergehend ein langsamerer und damit geringerer FFS-Abfall zu erkennen (s. Tab. 34, mittlerer Teil).

Nach Injektion von Altinsulin konnte wie erwartet kein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und Erwachsenendiabetikern gemessen werden. Numerisch bestanden zwar Mittelwertsdifferenzen zwischen beiden Kollektiven; sie waren jedoch in ihrer Tendenz uneinheitlich (s. Tab. 34, unterer Teil).

Flächenvergleiche wurden auch für den Verlauf der Serumchromkurven durchgeführt. Weder nach oraler oder i.v. Glucosegabe, noch nach Belastung mit Altinsulin waren signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Erwachsenendiabetikern festzustellen. Dies betrifft sowohl die Absolutflächen zwischen Zeitwirkungskurve und Nullinie, als auch die Flächendifferenz zwischen Zeitwirkungskurve und Ausgangsniveau (s. Tab.35).

Auch bei einem statistischen Vergleich zwischen den jeweiligen Zeitpunkten konnten außer einzelnen, nicht als relevant anzusehenden Ausnahmen, keine signifikanten Unterschiede im Serumchrom zwischen beiden Kollektiven gesichert werden (s. Tab. 36). Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten der statistischen Vergleiche zwischen den jeweiligen Vor- und Nachwerten innerhalb der zwei Gruppen (s. Tab. 14 und 29) überein.

Tabelle 31

Statistischer Vergleich der Zeitwirkungskurven für die Glucosekonzentration im Blut bei gesunden Probanden und Erwachsenen diabetikern

1. Beurteilungsgrundlage:

   a) oraler Glucosetoleranztest:
   Vorwert (mg/1oo ml), Blutglucosemaximum (mg/1oo ml), Flächen zwischen Zeitwirkungskurve und Ausgangsniveau ((mg/1oo ml) · min). Positive Flächen befinden sich über, negative Flächen unter dem Ausgangsniveau.

   b) i.v. Glucosetoleranztest:
   Vorwert (mg/1oo ml), Glucoseeliminationskonstante k_G, Flächen zwischen Zeitwirkungskurve und Ausgangsniveau ((mg/1oo ml) · min).

   c) Altinsulin i.v.:
   Vorwert (mg/1oo ml), Blutglucoseminimum (mg/1oo ml), Flächen zwischen Zeitwirkungskurve und Ausgangsniveau ((mg/1oo ml) · min).

   Das jeweilige Ausgangsniveau, der "Vorwert" $_t$ wurde durch den individuellen Mittelwert aller Vorwerte zwischen -6o und - o min charakterisiert.

2. Beurteilungszeitraum:

   a) Flächen: Glucose p.o.: o - 12o min, Glucose i.v.: o - 12o min, Altinsulin i.v.: o - 9o min

   b) k_G-Wert: 5 - 12o min.

   Neben den jeweiligen Gesamtflächen wurden auch Partialflächen zwischen verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet.

3. Statistik: (Ko-)Varianzanalyse, die im Fall der Flächen- und Maximum- bzw. Minimumberechnungen mit Prüfung auf signifikante Beeinflussung dieser Variablen durch die Vorwerte (Kovariable) einherging. Bei Nachweis signifikanter Vorwerteinflüsse Adjustierung der gemessenen Veränderungen auf einen gemeinsamen mittleren Vorwert.

   Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen:

   ++ : $p \leq o,o1$, + : $p \leq o,o5$, (+): $p \leq o,1$, - : $p > o,1$.

Behandlung	Variable	Zeit	Signif. Einfluß des Vorwerts	Ergebnis ($\bar{x}$) Gesunde n = 11	Diabetiker n = 1o	Signif. Differenz
Glucose	Vorwert	-6o-o	——	87,3	122,6	++
p.o.	Maximum	——	++	164,3	291,3	-
	Fläche	o-3o	-	62o,5	878,5	(+)
		3o-6o	-	1864,1	3o74,3	++
		6o-9o	(+)	1654,1	3951,o	++
		9o-12o	++	1171,4	4521,o	(+)
		o-12o	(+)	531o,o	12424,8	++
Glucose	Vorwert	-6o-o	——	87,o	134,8	++
i.v.	k_G	5-12o	——	1,31	o,68	++
	Fläche	o-1o	-	2191.6	1995,5	-
		1o-3o	-	3743,9	3886,3	-
		3o-6o	-	3o68,2	4154,3	+
		6o-9o	-	1251,8	2754,o	++
		9o-12o	-	34o,9	1885,5	++
		o-12o	-	1o596,4	14675,5	++
Altinsulin	Vorwert	-6o-o	——	85,36	124,85	++
i.v.	Minimum	——	++	69,o9	1o4,2o	++
	Fläche	o-15	(+)	17,95	-21,13	-
		15-3o	-	-135,oo	-72,25	-
		3o-6o	-	-15o,oo	-291,oo	-
		6o-9o	+	-81,82	-321,oo	-
		o-6o	-	-267,o5	-384,38	-
		o-9o	-	-348,86	-7o5,38	-

Tabelle 42

Statistischer Vergleich der Zeitwirkungskurven für die Insulinkonzentration im Serum bei gesunden Probanden und Erwachsenendiabetikern

1. Beurteilungsgrundlage:

Vorwert (μE/ml), Seruminsulinmaximum (μE/ml), Flächen zwischen Zeitwirkungskurve und Ausgangsniveau (μE/ml · min). Das jeweilige Ausgangsniveau, der "Vorwert", wurde durch den individuellen Mittelwert aller Vorwerte zwischen -6o und ¼o min charakterisiert. Positive Flächen befinden sich über, negative Flächen unter dem Ausgangsniveau

2. Beurteilungszeitraum:

Flächen: a) oraler Glucosetoleranztest: o-12o min, b) i.v. Glucosetoleranztest: o-12o min, c) Altinsulin i.v.: o-6o min.
Neben den jeweiligen Gesamtflächen wurden auch Partialflächen zwischen verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet.

3. Statistik:

(Ko-)Varianzanalyse, die im Fall der Flächen- und Maximumberechnungen mit Prüfung auf signifikante Beeinflussung dieser Variablen durch die Vorwerte (Kovariable) einherging. Bei Nachweis signifikanter Vorwerteinflüsse Adjustierung der gemessenen Veränderungen auf einen gemeinsamen mittleren Vorwert. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen:

++: $p \leq 0{,}01$, +: $p \leq 0{,}05$, (+): $p \leq 0{,}1$, -: $p > 0{,}1$.

Behandlung	Variable	Zeit	Signif. Einfluß des Vorwerts	Ergebnis ($\bar{x}$) Gesunde n = 11	Diabetiker n = 1o	Signif. Differenz
Glucose p.o.	Vorwert	-6o-o	——	13,29	21,97	+
	Maximum	——	(+)	89,3o	93,26	-
	Fläche	o-3o	-	577,76	522,97	-
		3o-6o	-	1885,91	1267,12	-
		6o-9o	-	1868,86	1677,3o	-
		9o-12o	-	1424,59	1881,oo	-
		o-12o	-	5757,12	5348,39	-
Glucose i.v.	Vorwert	-6o-o	——	12,5	22,5	+
	Maximum	——	-	9o,4	82,4	-
	Fläche	o-1o	-	533,8	266,8	(+)
		1o-3o	-	969,5	794,6	-
		3o-6o	-	8o4,4	1124,2	-
		6o-9o	-	6o1,4	1o54,6	(+)
		9o-12o	-	345,3	9o1,9	+
		o-12o	-	3254,3	4142,2	-
Altinsulin i.v.	Vorwert	-6o-o	——	13,25	26,45	++
	Maximum	——	-	68,88	1o3,22	++
	Fläche	o-15	-	376,72	588,o1	(+)
		15-3o	+	27,41	87,oo	+
		3o-6o	+	-18,89	-71,4o	-
		o-6o	+	385,24	6o3,61	(+)

Tabelle 33

"Insulinogener Index" bei nüchternen gesunden Probanden und Erwachsenendiabetikern

($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$; Statistik: t-Test. Die diesem Vergleich zugrunde liegenden Einzelwerte wurden für jeden Probanden und jede Untersuchungsreihe durch Mittelung der fünf Vorwerte von -6o bis ± o min errechnet)

	Insulinogener Index ($\frac{\text{Seruminsulin}}{\text{Blutglucose}}$. 1oo)		
	1. Untersuchungsreihe (Glucose oral)	2. Untersuchungsreihe (Glucose i.v.)	3. Untersuchungsreihe (Insulin i.v.)
Gesunde (n = 11)	15,4 ± 1,3	15,6 ± 1,4	15,8 ± 1,3
Erwachsenen-diabetiker (n = 1o)	21,2 ± 3,8	19,4 ± 2,7	22,8 ± 3,2
Signifikanz	p > o,1	p > o,1	p > o,1

Tabelle 34

Statistischer Vergleich der Zeitwirkungskurven für die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum bei gesunden Probanden und Erwachsenendiabetikern

1. Beurteilungsgrundlage:

   Vorwert (mval/l), minimale FFS-Konzentration (mval/l), Flächen zwischen Zeitwirkungskurve und Ausgangsniveau((mval/l)*min).
   Das jeweilige Ausgangsniveau, der "Vorwert", wurde durch den individuellen Mittelwert aller Vorwerte zwischen -6o und ± o min charakterisiert.
   Positive Flächen befinden sich über, negative Flächen unter dem Ausgangsniveau.

2. Beurteilungszeitraum:

   Flächen: a) oraler Glucosetoleranztest: o-12o min, b) i.v. Glucosetoleranztest: o-12o min, c) Altinsulin i.v.: o-9o min.
   Neben den jeweiligen Gesamtflächen wurden auch Partialflächen zwischen verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet.

3. Statistik:

   (Ko-)Varianzanalyse, die im Fall der Flächen- und Minimumberechnungen mit Prüfung auf signifikante Beeinflussung dieser Variablen durch die Vorwerte (Kovariable) einherging.
   Bei Nachweis signifikanter Vorwerteinflüsse Adjustierung der gemessenen Veränderungen auf einen gemeinsamen mittleren Vorwert.

   Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen:

   ++: p ≤ o,o1, +: p ≤ o,o5, (+): p ≤ o,1, -: p > o,1.

Behandlung	Variable	Zeit	Signif. Einfluß der Vorwerte	Ergebnis ($\bar{x}$) Gesunde (n = 11)	Diabetiker (n = 1o)	Signif. Differenz
Glucose p.o.	Vorwert	-6o-o	——	o,423	o,711	+
	Minimum	——	-	o,14o	o,161	-
	Fläche	o-3o	++	-o,153	-1,926	-
		3o-6o	++	-4,125	-9,o2	(+)
		6o-9o	++	-7,o5	-13,53	(+)
		9o-12o	++	-7,54	-15,8o	+
		o-12o	++	-18,87	-4o,27	+
Glucose i.v.	Vorwert	-6o-o	——	o,455	o,6oo	-
	Minimum	——	-	o,146	o,176	-
	Fläche	o-1o	(+)	-o,o98	-o,538	-
		1o-3o	++	-3,293	-1,oo8	+
		3o-6o	++	-7,575	-9,33o	-
		6o-9o	++	-7,855	-11,49o	-
		9o-12o	++	-7,2oo	-11,595	-
		o-12o	++	-26,o2o	-35,96o	-
Altinsulin i.v.	Vorwert	-6o-o	——	o,44o	o,6oo	-
	Minimum	——	++	o,299	o,372	-
	Fläche	o-15	-	-o,3o7	-o,5	-
		15-3o	-	-1,236	-2,o25	-
		3o-6o	-	-o,15o	-2,115	-
		6o-9o	-	2,632	o,63o	-
		o-6o	-	-1,693	-4,64o	-
		o-9o	-	o,939	-4,o1o	-

Tabelle 35

Statistischer Vergleich der Zeitwirkungskurven für den Chromgehalt im Serum bei gesunden Probanden und Erwachsenendiabetikern

1. Beurteilungsgrundlage:

   Absolute Flächen unterhalb der Zeitwirkungskurve sowie Flächen zwischen Zeitwirkungskurve und Ausgangsniveau. Das Ausgangsniveau wurde durch den individuellen Mittelwert aller Vorwerte zwischen -6o und ± o min charakterisiert. Positive Flächen befinden sich über, negative Flächen unter dem Ausgangsniveau

2. Beurteilungszeitraum:

   a) Absolute Flächen: -6o bis o und o bis +12o min. b) Flächen über dem Ausgangsniveau: o bis +12o min.
   Neben den jeweiligen Gesamtflächen wurden auch Partialflächen zwischen verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet.

3. Statistik:

   (Ko-)Varianzanalyse mit Prüfung auf signifikante Beeinflussung der Flächenänderungen durch die Vorwerte (Kovariable). Bei Nachweis signifikanter Vorwerteinflüsse Adjustierung der Flächenänderungen auf einen gemeinsamen mittleren Vorwert.

   Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen:
   ++: $p \leq o,o1$, +: $p \leq o,o5$, (+): $p \leq o,1$, -: $p > o,1$.

Behandlung	Zeit	Signif. Einfluß des Vorwerts	Fläche (ppb · min), $\bar{x}$					
			Absolutflächen			Flächen über dem Vorwert		
			Gesunde n = 11	Diabetiker n = 1o	Signif. Diff.	Gesunde n = 11	Diabetiker n = 1o	Signif. Diff.
	-6o-o	-	87,23	65,11	-			
	o-3o	-	33,32	38,79	-	-3,89	9,84	-
75 g	3o-6o	-	35,99	29,31	-	-4,61	-2,27	-
Glucose	6o-9o	-	41,o2	28,44	-	o,43	-2,94	-
oral	9o-12o	-	52,96	31,43	-	12,37	-o,15	-
	o-6o	-	69,31	68,1o	-	-8,56	7,58	-
	o-12o	-	163,3o	128,16	-	4,3o	4,48	-
	-6o-o	-	67,82	73,95	-			
	o-1o	-	1o,65	11,o5	-	-o,92	-1,11	-
o,5 g	1o-3o	-	23,3o	23,24	-	o,17	-1,o9	-
Glucose/kg KG	3o-6o	-	32,69	38,75	-	-2,o1	2,25	-
i.v.	6o-9o	-	3o,11	69,41	-	-4,59	32,91	-
	9o-12o	-	32,35	67,92	-	-2,35	31,43	-
	o-6o	-	66,64	73,o4	-	-2,75	o,o6	-
	o-12o	-	129,1o	21o,4o	-	-9,69	64,4o	-
	-6o-o	-	69,42	7o,o3	-			
	o-15	-	16,3o	17,5o	-	1,o8	o,14	-
1 IE	15-3o	-	31,93	2o,16	-	14,71	2,8o	-
Altinsulin	3o-6o	-	45,15	33,5o	-	1o,71	-1,22	-
i.v.	6o-9o	-	36,39	55,87	-	1,94	21,16	-
	9o-12o	-	37,61	51,84	-	31,69	-14,25	-
	o-6o	-	95,37	71,15	-	26,49	1,72	-
	o-9o	-	131,75	127,o2	-	28,43	22,87	-
	o-12o	-	169,36	178,86	-	31,6o	4o,oo	-

Tabelle 36

Statistischer Vergleich der Chromkonzentrationen im Serum zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei gesunden Probanden (n = 11) und Erwachsenendiabetikern (n = 1o)
(U-Test: -: $p > o,1$; (+): $p \leq o,1$; +: $p \leq o,o5$)

Test	Signifikanzangabe für den Zeitpunkt t (min)													
	-6o	-5o	-4o	-2o	$\pm$ o	+ 5	+1o	+15	+2o	+3o	+45	+6o	+9o	+12o
Glucose oral	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glucose i.v.	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-
Insulin i.v.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	+

Abbildung 1

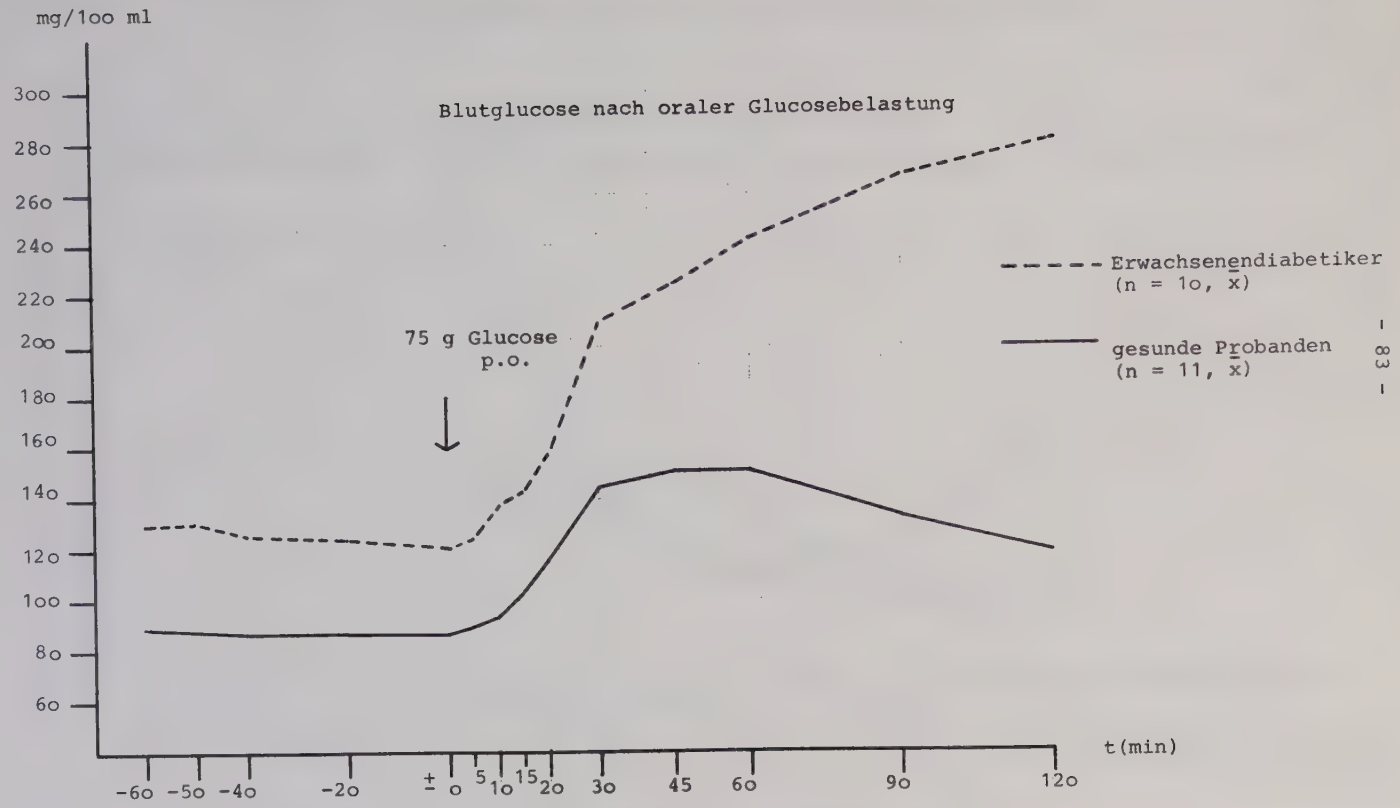

mg/1oo ml
Blutglucose nach oraler Glucosebelastung
3oo
28o
26o
24o
22o
2oo
18o
16o
14o
12o
1oo
8o
6o
75 g Glucose
p.o.
Erwachsenendiabetiker
(n = 1o, x̄)
gesunde Probanden
(n = 11, x̄)
t(min)
-6o -5o -4o -2o ± o 5 1o 15 2o 3o 45 6o 9o 12o

Abbildung 2: Seruminsulin nach oraler Glucosebelastung

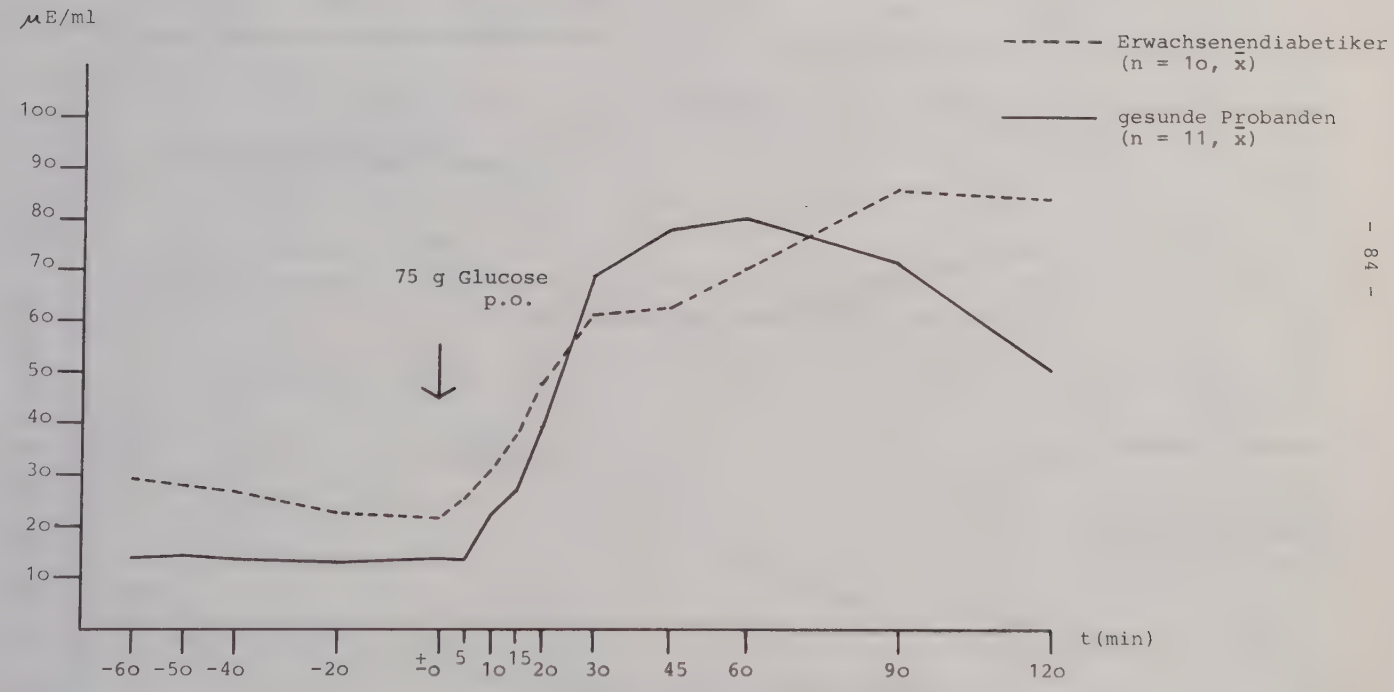


Abbildung 3: Freie Fettsäuren im Serum nach oraler Glucosebelastung

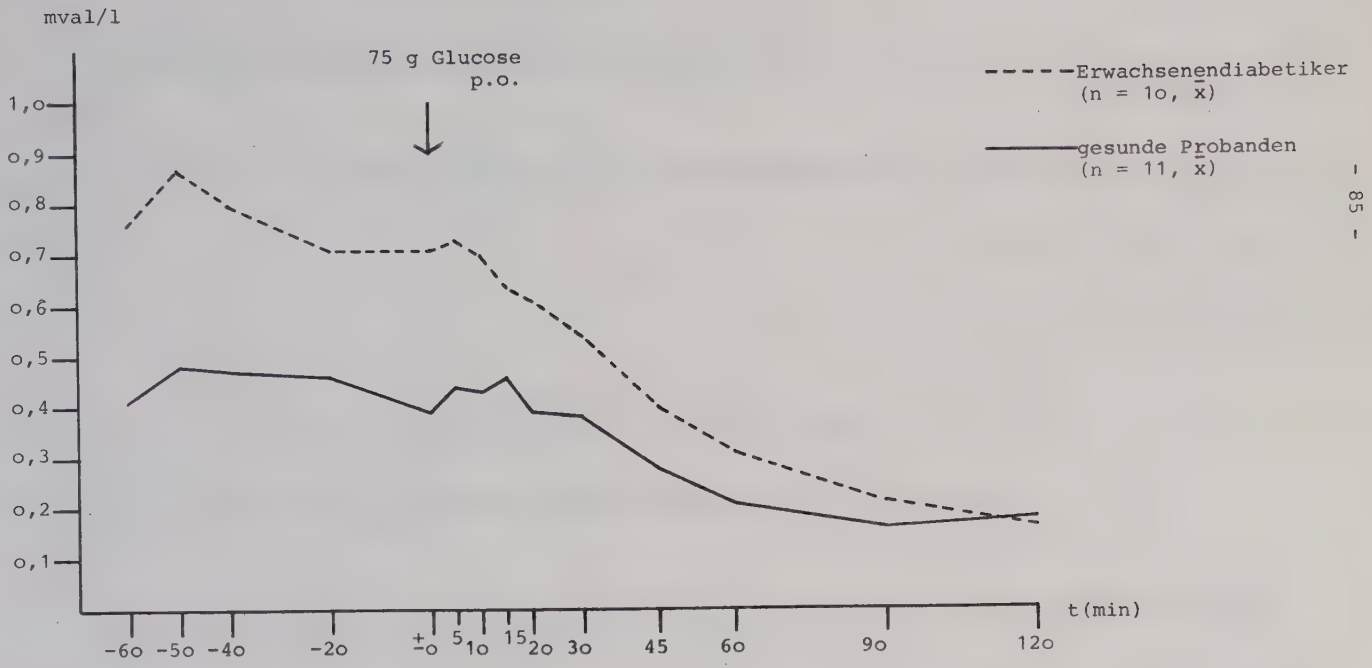


Abbildung 4: Serumchrom nach oraler Glucosebelastung

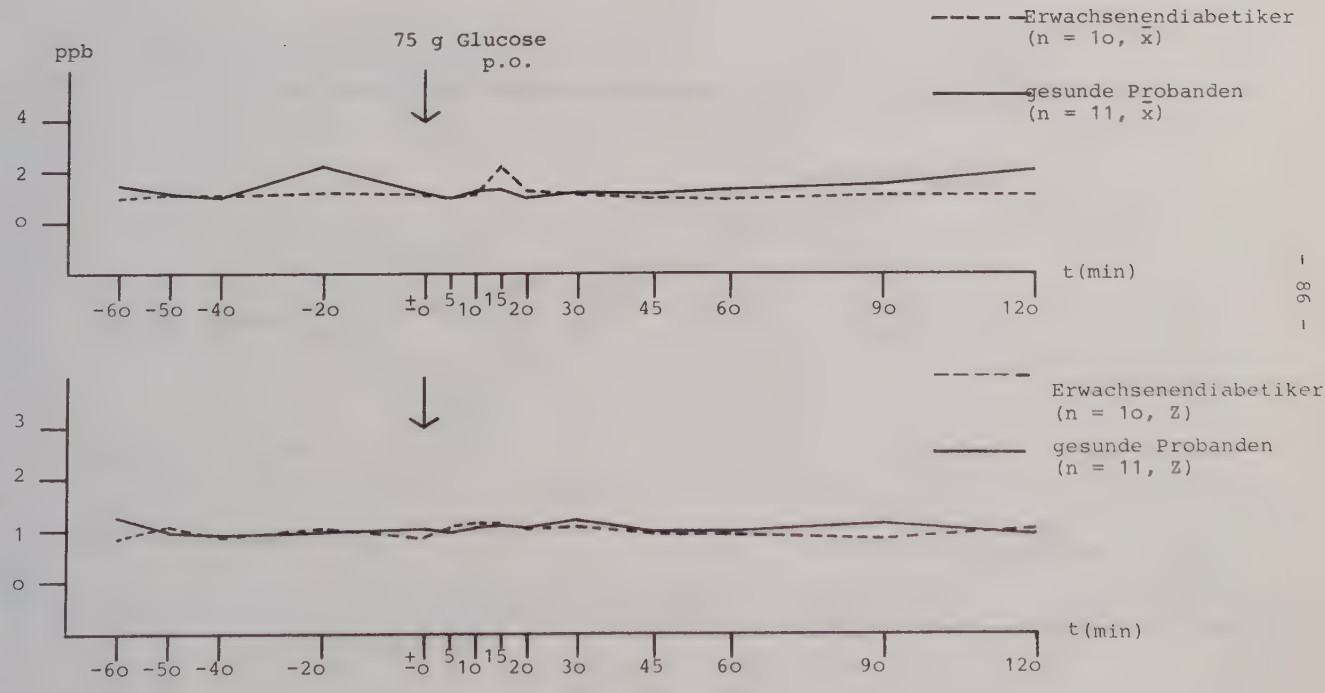


Abbildung 5: Blutglucose nach i.v. Glucosebelastung

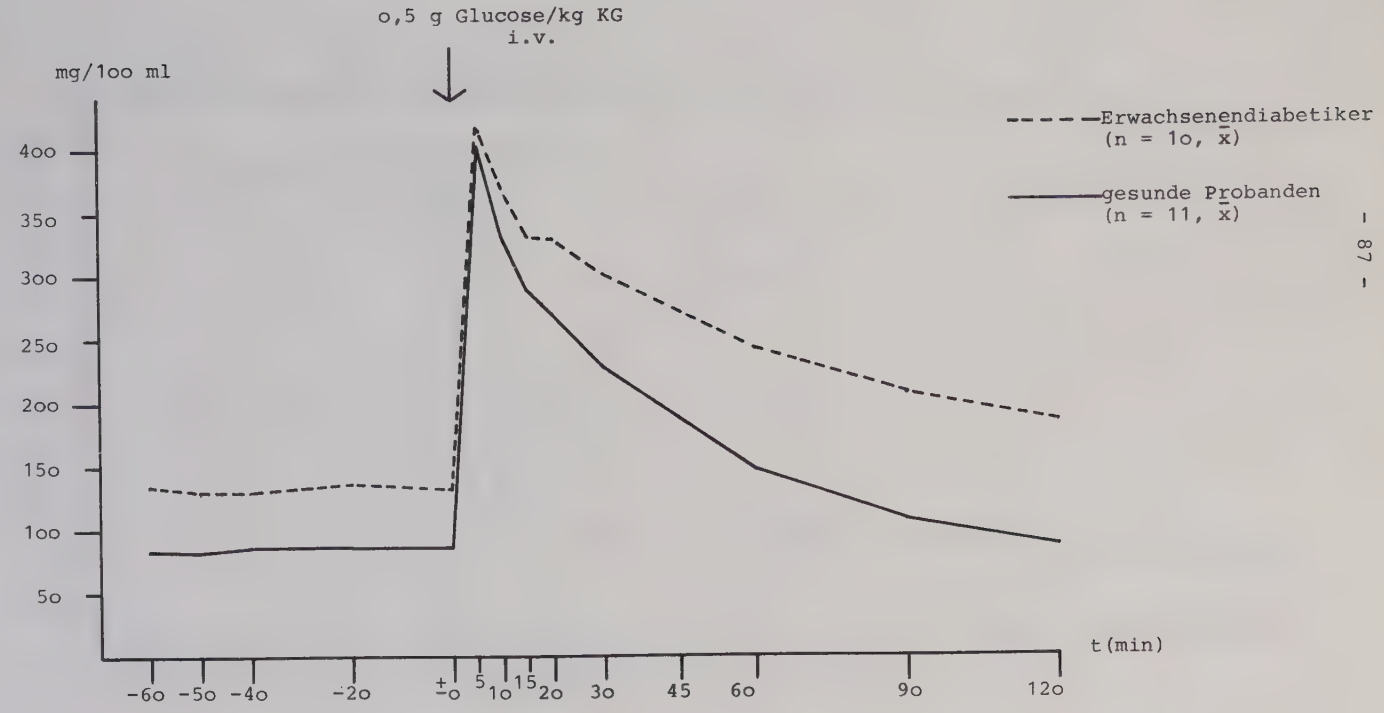


Abbildung 6: Seruminsulin nach i.v. Glucosebelastung

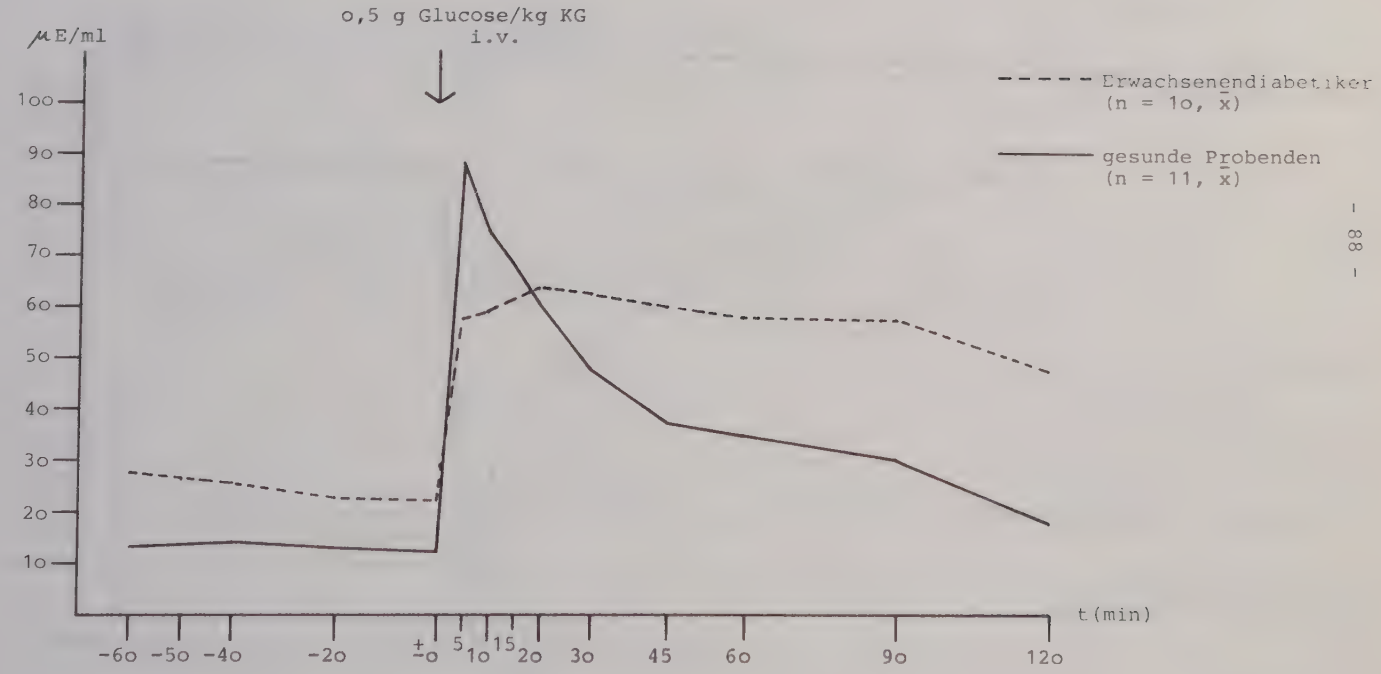


Abbildung 7: Freie Fettsäuren im Serum nach i.v. Glucosebelastung

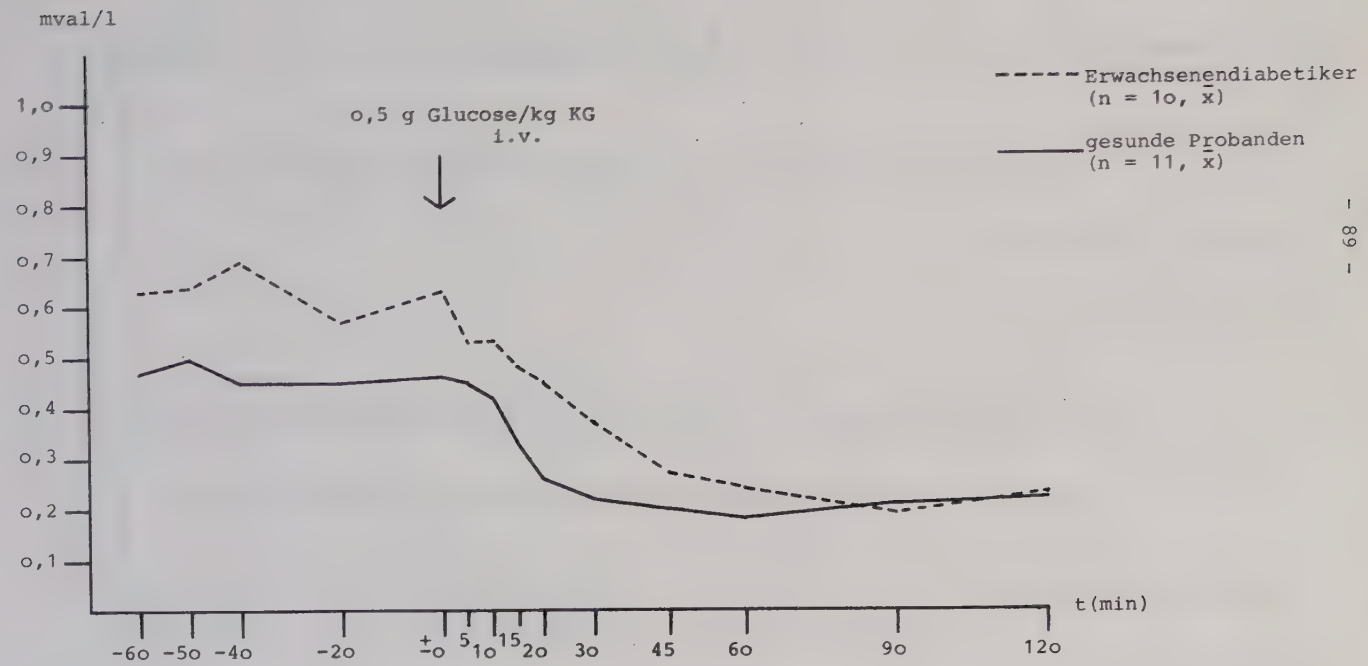


Abbildung 8: Serumchrom nach i.v. Glucosebelastung

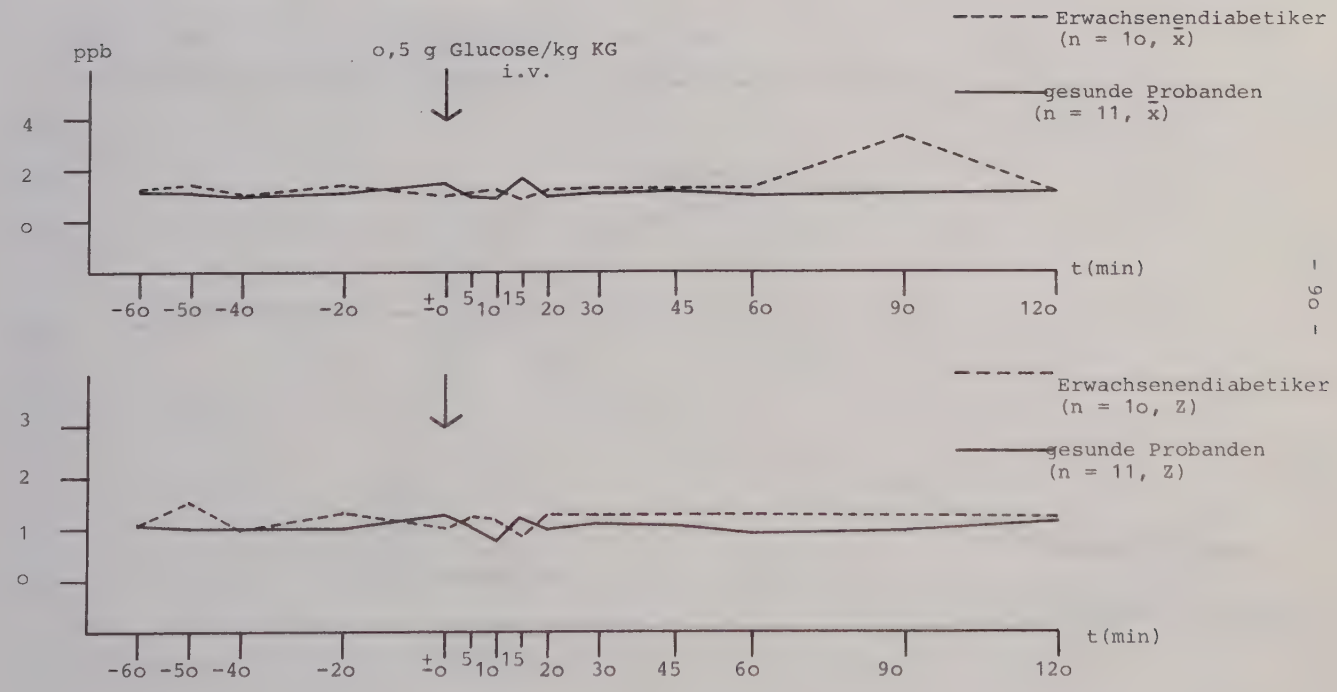


Abbildung 9: Blutglucose nach i.v. Insulininjektion

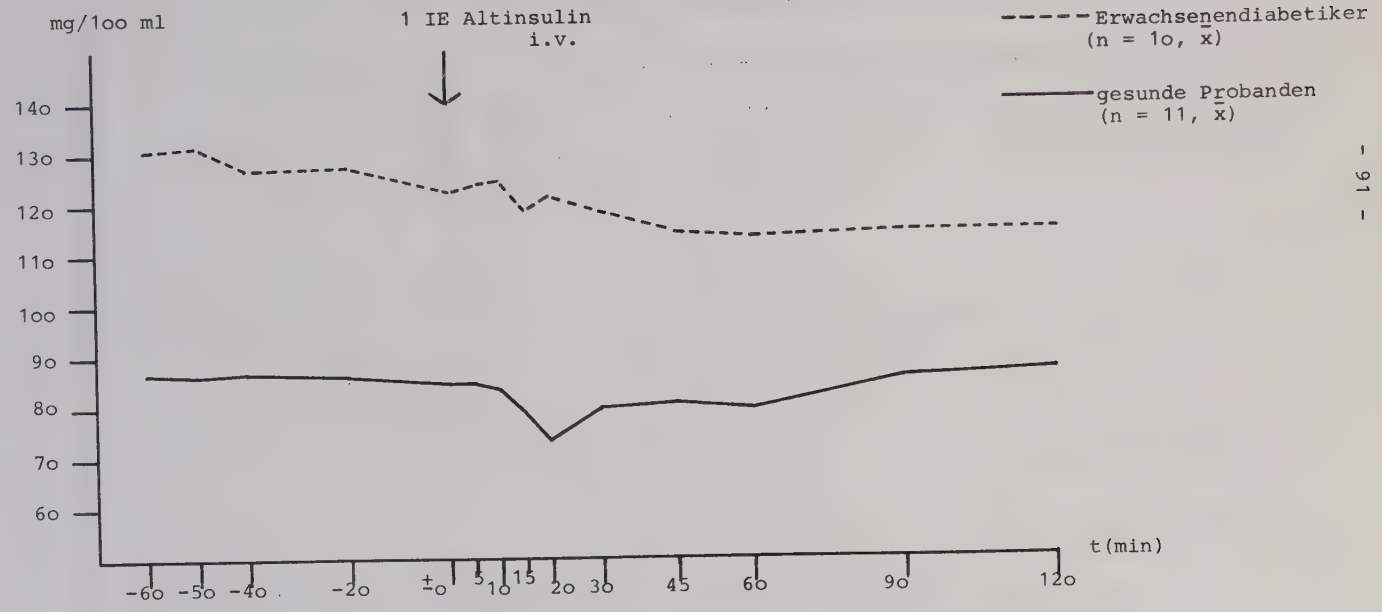


Abbildung 1o: Seruminsulin nach i.v. Insulininjektion

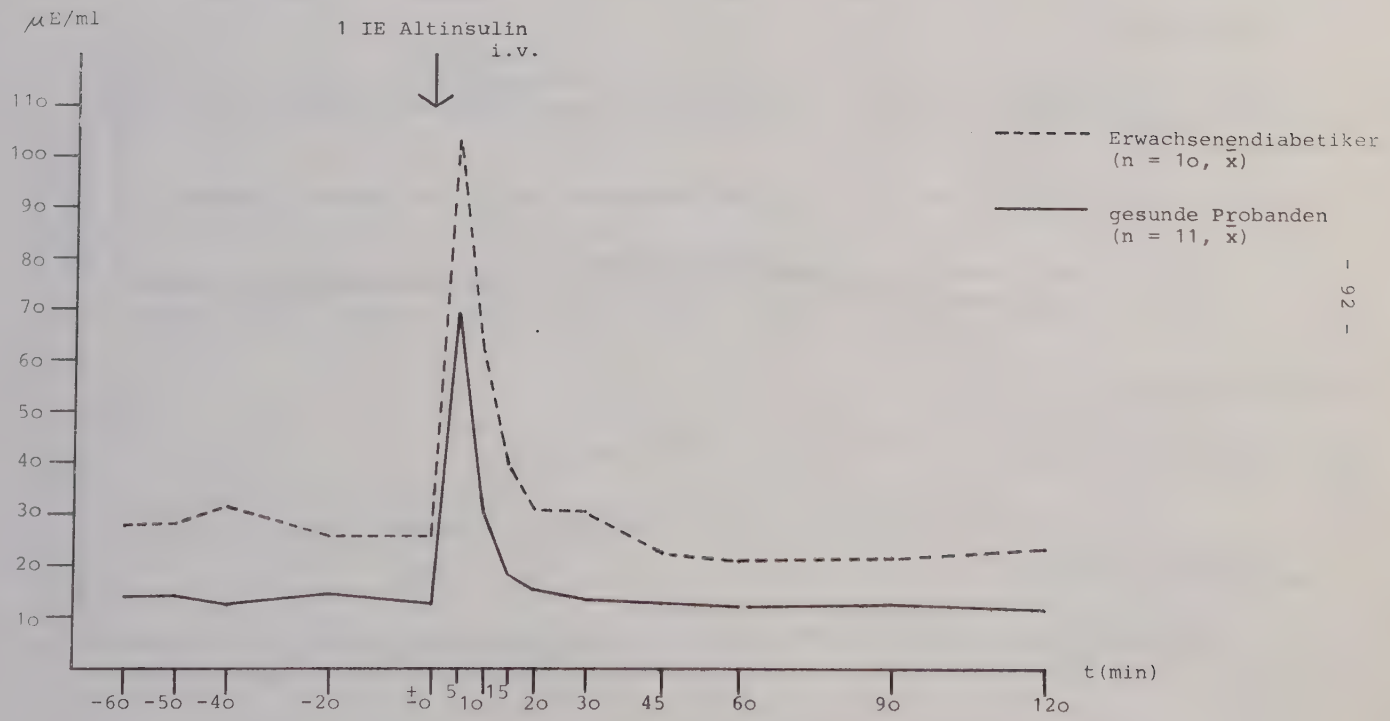


Abbildung 11: Freie Fettsäuren im Serum nach i.v. Insulininjektion

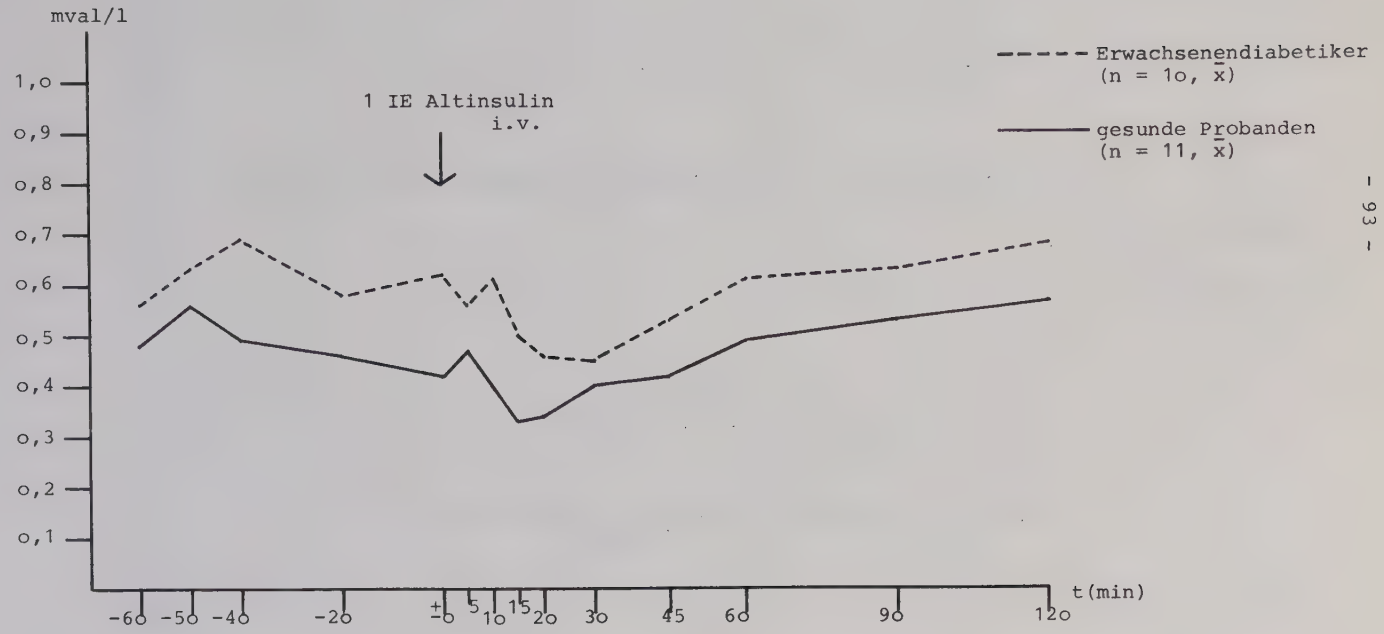
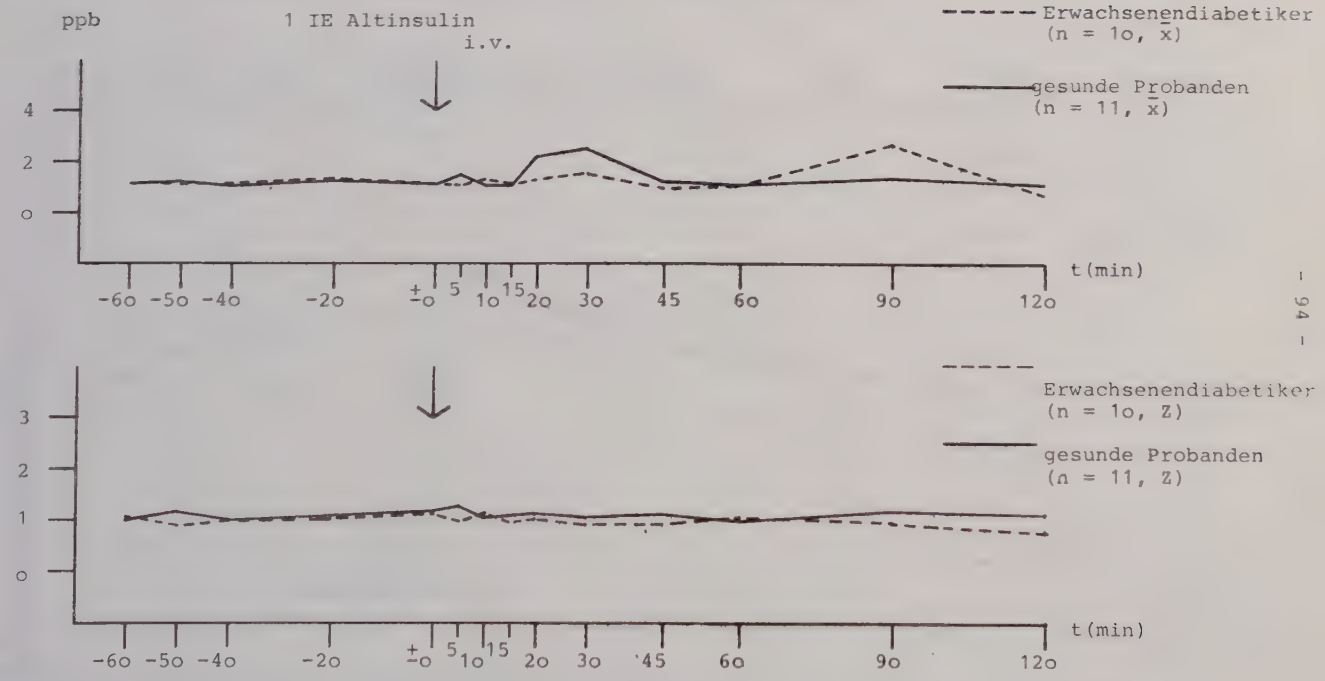


Abbildung 12: Serumchrom nach i.v. Insulininjektion



5. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben keinen begründeten Anhalt dafür, daß die Chromkonzentration im Serum sich in Abhängigkeit von Schwankungen der Blutglucose, des Serum-insulins und der freien Fettsäuren im Serum ändert. Bei den im Versuchsverlauf erfolgten mehrfachen Bestimmungen waren zwar bei einzelnen Probanden momentane, teilweise recht erhebliche Zu- oder Abnahmen erkennbar, sie waren jedoch nicht gerichtet und traten in gleicher Weise während der Vorperiode und nach Belastung mit Glucose oder Insulin auf. Bei gemeinsamer Betrachtung aller Probanden wurde hierdurch weder eine signifikante Änderung gegenüber den bei Versuchsanfang gemessenen Werten hervorgerufen, noch waren statistisch zu sichernde oder relevante Unterschiede zwischen stoffwechselgesunden Personen und Erwachsenendiabetikern zu erkennen. Nach den vorausgegangenen Voruntersuchungen sowie nach den Ergebnissen der oralen und intravenösen Glucosebelastungen während der Studie unterschieden sich beide Kollektive dagegen eindeutig und in typischer Weise in Bezug auf ihre Insulinsekretion und Kohlenhydrattoleranz.

Diese Resultate stehen im Widerspruch zu den meisten in der Literatur mitgeteilten Befunden über Änderungen des Serumchroms bei oraler oder intravenöser Glucosebelastung unter verschiedenen Versuchsbedingungen.

Bei diesen Diskrepanzen könnte es sich um die Folge unterschiedlicher Methoden zur Chrombestimmung handeln. Außer der auch im vorliegenden Fall verwendeten flammenlosen Atomabsorptions-Spektrometrie kann der Chromgehalt durch Neutronenaktivierungsanalyse gemessen werden. Mit beiden Methoden wurden jedoch von verschiedenen Autoren ähnliche, von den vorliegenden Ergebnissen abweichende Befunde erhoben.

Die von Behne (1972) mitgeteilte Steigerung des Serumchroms bei gesunden Versuchspersonen nach oraler Glucosebelastung

oder intravenöser Insulininjektion basiert auf Bestimmungen mit Hilfe der Neutronenaktivierungsanalyse. Die von Levine, Streeten und Doisy (1968) publizierten Ergebnisse, die für eine Zunahme der Chromkonzentration nach oraler Glucosegabe sprechen, wurden dagegen mit der flammenlosen Atomabsorptions-Spektrometrie erhalten. Das gleiche gilt für die von Glinsmann, Feldman und Mertz (1966) publizierten Daten, die in einer Reihe von Übersichtsartikeln als Hinweis auf eine diagnostische Möglichkeit zur Beurteilung des Chrombestandes im Organismus zitiert werden. Da mit dieser Methode andererseits auch völlig entgegengesetzte Resultate erzielt wurden (Abnahme des Serumchroms bei gesunden Personen nach i.v. Glucosebelastung; Davidson und Burt, 1973), ist es unwahrscheinlich, daß die zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Studien bestehenden Unterschiede und damit auch die Diskrepanzen zwischen den vorliegenden und den in der Literatur mitgeteilten Resultaten durch die Chrombestimmungsmethode bedingt sind.

Es besteht auch kein Anhalt dafür, das Fehlen erwarteter Chromveränderungen im Serum durch Störfaktoren im Zusammenhang mit der Versuchsdurchführung und der Probenaufbereitung zu erklären. Zunächst wäre durch derartige Störfaktoren - wie beispielsweise Verunreinigung mit chromhaltigem Staub oder chromhaltigen Lösungsmitteln - primär ein fälschlicher Chromanstieg und nicht ein Ausbleiben von Serumchromerhöhungen zu erwarten, wie sie von Mertz als typische Reaktionen auf eine Glucosebelastung postuliert werden. Bestenfalls könnten dadurch die in Einzelfällen gemessenen extrem erhöhten Chromwerte erklärt werden.

Zu dieser Frage durchgeführte Kontrolluntersuchungen zeigten aber, daß diese Möglichkeit ausscheidet. Das bidestillierte Wasser, das zum Spülen der für die Aufbewahrung der Blut- bzw. Serumproben vorgesehenen Plastikgefäße verwendet wurde, enthielt bei mehreren Kontrolluntersuchungen kein Chrom. Bei diesen Untersuchungen konnte zugleich auch eine

Chromkontamination durch die verwendeten Pipettenspitzen oder durch eine allmähliche Extraktion geringer Chrommengen aus dem Plastikmaterial während der Lagerung der Proben bis zur Analyse ausgeschlossen werden, da parallel zu jedem dritten Patienten zusätzlich nur mit Aqua bidest. gefüllte Röhrchen einschließlich der Zentrifugation den gleichen Verfahrensschritten unterzogen wurden wie die Serumproben.

Eine Verunreinigung mit exogenem Chrom kam auch nicht durch die physiologische NaCl-Lösung zustande, die zum Offenhalten der Braunülen^{R} und zum Volumenausgleich für die entnommenen Blutmengen infundiert wurde. Diese Lösung enthielt ebenfalls kein Chrom (Behne, persönliche Mitteilung). Diese Aussage wird unterstützt durch Versuche, bei denen wir einem Teil der an der Hauptstudie beteiligten gesunden Probanden unter sonst gleichen Versuchsbedingungen während einer imitierten Vorperiode (-6o bis $\pm$o min) Blutproben zur Chrombestimmung entnahmen, ohne daß zugleich o,9 %ige NaCl-Lösung infundiert wurde. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Hauptstudie zeigten sich zwar Unterschiede im absoluten Niveau, die relativen Änderungen während der einstündigen Beobachtungszeit lagen aber in allen Fällen in der gleichen Größenordnung (s. Tab. 37).

Daß auch die bei der ersten Bestimmung (-6o min), bis zu der die Probanden während der Hauptstudie noch keine Kochsalzlösung erhalten hatten, ermittelten Werte bei der Kontrolluntersuchung etwas niedriger lagen, ist ein weiterer Hinweis gegen eine Beeinflussung der Serumchromkonzentration durch die Kochsalzinfusion.

Eine weitere Möglichkeit, die als Ursache für die unerwarteten Resultate zu diskutieren ist, wäre darin zu sehen, daß sowohl bei den Erwachsenendiabetikern als auch bei den gesunden Probanden der für die Regulation der Serumkonzentration verantwortliche Chrompool soweit entleert war, daß die von anderen Autoren beschriebene Steigerung des Serumchroms

Tabelle 37

Chromkonzentration im Serum fünf gesunder Probanden vor Beginn der eigentlichen Belastungstests, wobei zwischen den einzelnen Blutentnahmen eine i.v.-Dauerinfusion mit o,9 %iger NaCl-Lösung erfolgte. Zum Vergleich ist ein bei diesen gesunden Probanden ausgeführter Kontrollversuch dargestellt, bei dem zu denselben Zeitpunkten Blutentnahmen ohne zwischenzeitige NaCl-Infusion erfolgten.
(Angabe der Einzelwerte (x), arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Einzel- (s) und Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) sowie der Medianwerte (Z)).

Proband		Chrom im Serum (ppb)										
		ohne / mit NaCl-Dauerinfusion					ohne NaCl-Dauerinfusion					
		-6o	-5o	-4o	-2o	± o	-6o	-5o	-4o	-2o	± o	
	mit	min vor Belastung					min während des Kontrollversuchs					
	Glucose oral	3,53	2,16	1,25	1,99	1,46						
I	Glucose i.v.	o,57	o,57	o,53	o,34	o,27	o,44	o,53	o,34	o,74	o,96	
	Insulin i.v.	1,42	1,11	1,14	1,37	0,93						
	Glucose oral	2,29	o,74	o,74	o,93	1,31						
III	Glucose i.v.	1,39	o,98	1,57	2,96	1,29	o,67	o,5o	o,6o	o,72	o,61	
	Insulin i.v.	o,84	o,78	o,92	o,89	1,28						
	Glucose oral	o,84	1,43	1,18	1,o7	1,18						
IV	Glucose i.v.	o,91	o,47	1,15	o,52	2,9o	o,54	1,o1	o,68	o,63	o,9o	
	Insulin i.v.	o,99	o,91	1,1o	1,o4	1,28						
	Glucose oral	1,5o	1,18	o,94	1,31	1,39						
V	Glucose i.v.	1,41	o,83	1,12	1,63	3,oo	o,44	o,35	o,52	1,oo	o,38	
	Insulin i.v.	1,44	1,16	o,99	1,87	1,76						
	Glucose oral	1,36	o,37	o,9o	14,32	1,o2						
X	Glucose i.v.	1,4o	1,19	1,31	1,o1	1,28	o,77	o,57	o,83	o,82	o,61	
	Insulin i.v.	1,59	1,21	1,1o	1,17	o,55						
Statist. Kenn-größen	Glucose oral:											
	$\bar{x}$ (absolut)	1,9o	1,18	1,oo	3,92	1,27						
	$\bar{x}$ (in % d. -6o min-Wert.)	1oo	62,1	52,6	2o6,3	66,8						
	s	1,o5	o,68	o,21	5,83	o,18						
	$s_{\bar{x}}$	o,47	o,31	o,o9	2,61	o,o8						
	Z	1,5o	1,18	o,94	1,31	1,31						
	Glucose i.v.											
	$\bar{x}$ (absolut)	1,14	o,81	1,14	1,29	1,75	o,57	o,59	o,59	o,78	o,69	$\bar{x}$ (absolut)
	$\bar{x}$ (in % d. -6o min-Wert.)	1oo	71,7	1oo,9	114,2	154,9	1oo	1o3,5	1o3,5	136,8	121,1	$\bar{x}$ (in % d. -6o min.Wert.)
	s	o,38	o,29	o,38	1,o6	1,17	o,15	o,25	o,18	o,14	o,24	s
	$s_{\bar{x}}$	o,17	o,13	o,17	o,47	o,52	o,o7	o,11	o,o8	o,o6	o,11	$s_{\bar{x}}$
	Z	1,39	o,83	1,15	1,o1	1,29	o,54	o,53	o,6o	o,74	o,61	Z
	Insulin i.v.											
	$\bar{x}$ (absolut)	1,26	1,o3	1,o5	1,27	1,16						
	$\bar{x}$ (in % d. -6o min-Wert.)	1oo	81,7	83,1	1oo,8	92,1						
	s	o,32	o,18	o,o9	o,38	o,45						
	$s_{\bar{x}}$	o,14	o,o8	o,o4	o,17	o,2o						
	Z	1,42	1,11	1,1o	1,17	1,28						

nach Kohlenhydrat- oder Insulinbelastung nicht mehr möglich war. Hiergegen spricht jedoch die bereits erwähnte Tatsache, daß mehr oder weniger bei allen Probanden durchaus vorübergehende Chromschwankungen, also auch Chromanstiege, gegenüber der jeweils vorausgegangenen Messung erfolgten, die eben nur keine Abhängigkeit von der Versuchsperiode (Vorphase, Belastungsphase) und den gemessenen Stoffwechselparametern erkennen ließen und demzufolge das mittlere Niveau der beiden Gesamtkollektive nicht veränderten.

Außerdem bestand zumindest bei den stoffwechselgesunden Probanden kein Anhalt für einen Chrommangel, da nach Untersuchungen von Mertz (1969) bei normaler Ernährung in Mitteleuropa für diesen Personenkreis ein Chrommangel weitestgehend ausgeschlossen ist. Träfe dies nicht zu, so müßte der vor allem auf Grund von Tierexperimenten recht gut belegte Zusammenhang von Kohlenhydrattoleranz (= Insulinwirkung) und Chrombestand des Organismus geleugnet werden. Unter diesen Bedingungen, d.h. bei einem dennoch bestehenden Chrommangel, wäre nämlich die für die gesunden Probanden nachgewiesene normale Glucosetoleranz schwer verständlich.

Da somit ein Chrommangel, methodische Unterschiede im Analysenverfahren und - soweit erkennbar - exogen bedingte Störfaktoren für das Fehlen gerichteter, mit den übrigen gemessenen Stoffwechselparametern in irgendeiner Weise korrelierter Chromveränderungen ausscheiden, erlauben die vorliegenden Resultate nur die Schlußfolgerung, daß kein allgemeingültiger Zusammenhang zwischen diesen Größen besteht.

Für das Verhalten des Serumchroms nach Glucose- oder Insulinbelastung würde damit das gleiche gelten, was Mertz und Roginski (1971), sowie Hambidge (1971) für die Chromkonzentration in nüchternem Zustand festgestellt haben, nämlich eine große individuelle Variabilität ohne feste Abhängigkeit vom Kohlenhydratstoffwechsel. Nach den von Hambidge mitgeteilten Angaben lag der Chromgehalt bei gesunden Erwachsenen zwischen 4 und 17 ppb, bei gesunden Kindern zwischen 5 und 18 ppb und

bei jugendlichen Diabetikern zwischen 5 und 27 ppb.

Diese Annahme schließt nicht aus, daß gelegentlich, möglicherweise im Zusammenhang mit anderen bisher nicht berücksichtigten oder unbekannten Faktoren, gleichgerichtete Änderungen des Serumchroms auftreten, die als kohlenhydratstoffwechselabhängig imponieren. Man darf nicht vergessen, daß eine signifikante Korrelation zwischen zwei Größen nichts über einen ursächlichen Zusammenhang aussagt. Außerdem schließt ein signifikanter Unterschied nicht aus, daß die gemessenen Änderungen dennoch zufällig sind. Ein p-Wert unter o,o5 oder o,1 bedeutet nämlich nur, daß das Irrtumsrisiko zwar klein (unter 5 %, unter 1 %), aber durchaus noch vorhanden ist.

Diese Überlegung gilt allerdings auch für das Resultat der vorliegenden Studie. Berücksichtigt man jedoch die Tatsache, daß an kohlenhydratstoffwechselgesunden Personen bei weiteren vier Studien sowohl eine Erhöhung als auch eine Senkung des Serumchroms nach oraler oder intravenöser Glucosebelastung bzw. Insulininjektion festgestellt wurde, so erscheint die Möglichkeit, daß es sich dort primär nicht um kohlenhydratinduzierte Änderungen gehandelt hat, wahrscheinlicher als ein zufälliges Fehlen derartiger Reaktionen bei den von uns untersuchten Probanden.

Abgesehen davon müssen gegen die aus drei der vier zitierten Studien gezogenen Schlußfolgerungen Bedenken vorgebracht werden. So handelt es sich in einem Fall (Behne, 1972) um Beobachtungen an einem sehr kleinen Kollektiv (n = 4), bei dem weder eine statistische Auswertung noch Untersuchungen während einer Kontrollphase erfolgten. Bei einer anderen Studie (Levine, Streeten und Doisy, 1968) waren zwar die Kollektive größer (16 junge Probanden, 1o ältere Probanden mit teilweise gestörter Glucosetoleranz) und die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet; ob die während eines oralen Glucosetoleranztests im Mittel gemessene geringfügige Erhöhung des Serumchroms (12o bzw. 127 % des Vorwertes nach 6o min) aber signifikant ist, muß dahingestellt bleiben. Die Autoren

haben nämlich teilweise mehrfache Messungen am selben Probanden als unabhängige Stichproben in die Berechnungen mit einbezogen. Da außerdem keine Kontrolluntersuchung ohne Glucosebelastung durchgeführt wurde, ist nicht auszuschließen, daß es sich bei der gemessenen Änderung um den Ausdruck stoffwechselunabhängiger Schwankungen gehandelt hat, wie sie auch in der vorliegenden Studie beobachtet worden sind.

Ähnliche Einwände lassen sich auch gegen die von Davidson und Burt 1973 publizierten Daten vorbringen: Während eines einstündigen intravenösen Glucosebelastungstests wurde bei stoffwechselgesunden Personen ein kontinuierlicher Abfall des Serumchroms innerhalb von ca. 3o min auf etwa 7o % des Vorwertes gemessen. Diese Differenz war signifikant, ob sie auch ohne Glucoseinfusion aufgetreten wäre, ist nicht untersucht worden.

In diesem Zusammenhang sind schließlich auch Schlußfolgerungen zu erwähnen, die von Hambidge (1971) in einem Übersichtsreferat aus einer nicht weiter beschriebenen Studie gezogen wurden. Er weist darauf hin, daß zwar in vielen Fällen ein Chromanstieg im Serum bei gesunden Probanden nach Glucosebelastung auftritt und dabei eine Koinzidenz mit der Steigerung des Seruminsulins erkennbar ist, daß andererseits aber in einem sehr hohen Prozentsatz ohne nachweisbare Störung der Glucosetoleranz diese Reaktion auch völlig ausbleibt.

Sofern also überhaupt die Chromkonzentration im Serum durch Stoffwechselveränderungen reguliert wird, so dürften zumindest zusätzlich andere Faktoren als Glucose und Insulin daran beteiligt sein.

Wenn somit berechtigte Zweifel an einem Zusammenhang zwischen Serumchrom und durch Glucose- oder Insulingaben induzierten Veränderungen von Blutglucose, Seruminsulin und freien Fettsäuren vorzubringen sind, bedeutet dies nicht, daß überhaupt keine Abhängigkeit des Chrombestandes vom Kohlenhydratstoffwechsel besteht. Es erscheint nur nicht vertretbar, aus der

Chromkonzentration im Serum Rückschlüsse auf den "Chrompool" des Organismus zu ziehen. Dies bedeutet zugleich, daß bei nachgewiesener Glucoseintoleranz die Höhe des Serumchroms auch keinen Hinweis auf die Mitbeteiligung eines möglichen Chrommangels an dieser Störung gibt. Wie dies von verschiedenen Autoren praktiziert wurde, müßte zur Beantwortung dieser Frage der Einfluß einer Chromsubstitution auf die Glucosetoleranz untersucht werden (Glinsmann und Mertz, 1966, Levine, Streeten und Doisy, 1968; Sherman, Glennon, Brech, Klomberg und Gordon, 1968).

Für Aussagen über den Chrombestand des Organismus wären Gewebsanalysen erforderlich, wie sie mit Hinweisen auf eine geringe Chromabnahme in der Leber von Diabetikern, sowie auf Änderungen in der subzellulären Chromverteilung in der Leber diabetischer Ratten von verschiedenen Autoren bereits durchgeführt worden sind (Mathur und Doisy, 1972; Morgan, 1972).

6. Zusammenfassung

1. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß das Spurenelement Chrom einen fördernden Einfluß auf die Insulinwirkung an der Zellmembran besitzt. Wahrscheinlich ist hierfür eine als "Glucosetoleranzfaktor" (GTF) bezeichnete organische Chromverbindung verantwortlich (Mertz, 1969). Es existieren auch Anhaltspunkte dafür, daß möglicherweise Chrommangelzustände an Glucosetoleranzstörungen des Menschen beteiligt sind (Mertz, 1967, 1969, 1974, s.d. weit.Lit.).

2. Unklar war bisher, ob nicht nur Chrom für die Insulinwirkung eine Rolle spielt, sondern Insulin bzw. mit dem Kohlenhydratstoffwechsel zusammenhängende Faktoren, auch den Chrombestand des Organismus regulieren. Als Indiz hierfür wurden Beobachtungen gewertet, nach denen bei gesunden Probanden nach einer Glucosebelastung vorübergehend das Serumchrom ansteigt, während bei Personen mit Glucosetoleranzstörungen als Ausdruck eines Chrommangels dieses Phänomen teilweise nicht auftritt (Mertz, 1974). Es existieren allerdings auch Mitteilungen, nach denen die Chromkonzentration im Serum bei der Glucosebelastung normalerweise abnehmen soll (Davidson und Burt, 1973).

   Umstritten war außerdem, ob die beobachteten, teilweise entgegengesetzten Änderungen des Serumchroms primär mit Variation des Glucose- oder Schwankungen des Insulingehalts im Blut zusammenhängen.

3. Um diese Diskrepanzen zu klären und außerdem die Frage zu beantworten, ob zwischen gesunden Probanden und Diabetikern auf einen Chrommangel hindeutende Unterschiede bestehen, wurde eine vergleichende Studie an elf stoffwechselgesunden Probanden und zehn Erwachsenendiabetikern durchgeführt. Bei allen 21 Personen wurde in randomisierter Reihenfolge je ein oraler Glucosetoleranztest, eine i.v. Glucosebelastung und eine i.v. Insulininjektion vorgenommen. Vor und nach diesen Belastungen erfolgten zu

verschiedenen Zeitpunkten (-6o bis +12o min) Blutabnahmen zur Bestimmung der Chromkonzentration im Serum. Sie wurde mit den gleichzeitig registrierten Veränderungen von Blutglucose, Seruminsulin und freien Fettsäuren im Serum verglichen. Die Glucose - (75 g p.o., o,5 g/kg KG i.v.) und Insulindosen (1 IE Altinsulin i.v.) waren so gewählt, daß sich die drei untersuchten Stoffwechselparameter in Bezug auf Ausmaß und zeitlichen Verlauf unterschiedlich verhielten. Damit sollte die Aussage darüber erleichtert werden, von welcher der drei Größen mögliche Chromschwankungen primär abhängig sind.

Die Bestimmung des Chromgehaltes im Serum erfolgte mit Hilfe der flammenlosen Atomabsorptions-Spektrometrie, die Blutglucose wurde enzymatisch mit Glucoseoxidase und Peroxidase, das Seruminsulin radioimmunologisch und der FFS-Gehalt im Serum colorimetrisch bestimmt.

Die statistische Auswertung erfolgte einerseits durch Prüfung auf signifikante Änderungen gegenüber den Vorwerten sowie Korrelationsberechnungen zwischen den verschiedenen Parametern innerhalb der beiden Gruppen. Andererseits wurden beide Kollektive in Bezug auf unterschiedliche Änderungen von Serumchrom, Blutglucose, Seruminsulin und freien Fettsäuren im Serum miteinander verglichen.

4. Im Vergleich zu den gesunden Probanden zeichneten sich die Diabetiker durch eine verschlechterte Glucosetoleranz bei verzögerter und - unter Berücksichtigung der höheren Blutglucose - relativ zu geringer Insulinsekretion aus. Ein Anhaltspunkt für eine verminderte Insulinwirkung war nicht erkennbar. Die freien Fettsäuren im Serum nahmen infolge der antilipolytischen Insulinwirkung entsprechend dem zeitlichen Verlauf der erhöhten Insulinkonzentrationen im Serum ab.

Im Gegensatz zu diesen eindeutigen und für beide Kollektive charakteristischen Änderungen von Blutglucose, Seruminsulin und FFS nach den verschiedenen Belastungen, waren

keine gerichteten Änderungen des Serumchroms nachweisbar. Bei beiden Gruppen bestanden weder signifikante Unterschiede zwischen dem Chromausgangsniveau und den nach der Belastung gemessenen Werten, noch waren signifikante oder relevante Korrelationen zwischen der Chromkonzentration und den übrigen Parametern erkennbar. Auch zwischen beiden Kollektiven zeigte sich mit einer zu vernachlässigenden Ausnahme zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Die bei einzelnen Probanden durchaus vorhandenen Schwankungen im Serumchrom betrafen in gleicher Weise die Vorperiode wie die eigentliche Hauptphase der Untersuchungen.

5. Da weder methodische Differenzen von Bedeutung sein können, noch bei den gesunden Probanden ein Chrommangel und damit eine fehlende Reaktionsfähigkeit unterstellt werden kann, ist aus diesen Ergebnissen der Schluß zu ziehen, daß die in der Literatur mitgeteilten gerichteten Änderungen des Serumchroms bei Glucosebelastung keine Allgemeingültigkeit besitzen. Da sich überdies gegen Anlage und Auswertung von drei der vier publizierten Studien über Änderungen des Serumchroms bei Glucose- oder Insulinbelastung erhebliche Bedenken vorbringen lassen, ist nach den hier vorliegenden Resultaten die Beurteilung der Chromkonzentration im Serum als diagnostischer Hinweis auf ein Chromdefizit und damit auf einen Chrommangel als Mitursache einer Glucosetoleranzstörung ungeeignet.

7. Literaturverzeichnis

1. Archer, J.A., Ph. Gorden, and J. Roth: Defect in Insulin Binding to Receptors in Obese Man. Amelioration with Caloric Restriction, J. Clin. Invest, 55, 166-174 (1975)

2. Behne, D.: Effects of oral contraceptives on the element composition of human hair, unveröffentlicht (1972)

3. Behne, D. und F. Diel: Effects of glucose and insulin on the trace element content of human plasma, unveröffentlicht (1972)

4. Behne, D., F. Diel: Relations between carbohydrate and trace-element metabolisms investigated by neutron activation analysis, Reprint from "Nuclear Activation Techniques In the Life Sciences". International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 1972

5. Bennink, H.J.T., and W.H.P. Schreurs: Improvement of Oral Glucose Tolerance in Gestational Diabetes by Pyridoxine, Brit. Med. J., 1975/III, p. 13-15

6. Buttgereit, G.: Modifizierte Atomabsorptionsspektroskopie zur direkten Metallultraspurenanalyse von Schwermetallen in Urin und Vollblut, Arbeitsmedizin Sozialmedizin Arbeitshygiene, 1o, 286-292 (1972a)

7. Buttgereit, G.: Atomabsorption, Flammenemission und Atomfluoreszenzspektroskopie, Methodicum Chimicum, Band 1, 736 ff. (1972b)

8. Cavalli-Sforza, L.: Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik, 2. Auflage, Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart (1969)

9. Christian, G.D., Ky. Lexington: Medicine, Trace Elements, and Atomic Absorption Spectroscopy, Analyt. Chem. 41,1, 24A-4oA (1969)

1o. Conard, V.: Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques et applications cliniques, Acta Medica Belgica, Bruxelles 1955

11. Conard, V., E. Rasio, and J.R.M. Franckson: Physiological Interpretations of Glucose Tolerance Tests, In: Handbuch des Diabetes mellitus, Pathophysiologie und Klinik, herausgegeben von E.F. Pfeiffer, Band 2, S. 947-976; J.F. Lehmanns-Verlag, München (1971)

12. Davidson, J.W.F, and W.L. Blackwell: Changes in Carbohydrate Metabolism of Squirrel Monkeys with Chromium Dietary Supplementation (32622), Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127, 66-7o (1968)

13. Davidson, I.W.F., R.L. Burt: Physiologic Changes in Plasma Chromium of Normal and Pregnant Women: Effect of a Glucose Load, Am. J. Obstet. Gynecol. 116, 5: 6o1-6o8 (1973)

14. Davidson, I.W.F., R.L. Burt, and J.C. Parker: Renal Excretion of Trace Elements: Chromium and Copper (38425), Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 147, 72o-725 (1974)

15. Davidson, I.W.F., and W.L. Secrest: Determination of Chromium in Biological Materials by Atomic Absorption Spectrometry using a Graphite Furnace Atomizer, Anal. Chem. 44, 18o8-1813 (1972)

16. Doisy, R.J., D.H.P. Streeten, M.L. Souma, M.E. Kalafer, S.I. Rekant, and T.G. Dalakos: Metabolism of ^{51}Chromium in Human Subjects - Normal, Elderly, and Diabetic Subjects, In: Newer Trace Elements in Nutrition, edited by W. Mertz and W.E. Cornatzer, New York: Marcel Dekker, p. 155 (1971)

17. Duncombe, W.G.: The Colorimetric Micro-Determination of Long-Chain Fatty Acids, Biochem. J. 88, 7-1o (1963)

18. Evans, G.W., E.E. Roginski,and W. Mertz: Interaction of the Glucose Tolerance Factor with Insulin, Fed. Proc. 31, 264 Abs (1972)

19. Evans, G.W., E.E. Roginski,and W. Mertz: Interaction of the Glucose Tolerance Factor (GTF) with Insulin, Biochemical and Biophysical Research communications, 5o, 3:718-733 (1973)

2o. Froesch, E.R.: Wirkungsmechanismus des Insulins: Die Insulinwirkung auf das Fettgewebe, In: Handbuch des Diabetes mellitus, Pathophysiologie und Klinik, herausgegeben von E.F. Pfeiffer, Band 1, S. 495-51o, J.F. Lehmanns-Verlag, München (1969)

21. Geigy, J.R., AG: Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy, 7. Auflage, Redaktion: Konrad Diem und Cornelius Lentner, Herausgeber: J.R. Geigy AG, Pharma, Basel (1968)

22. Gerhards, E., B. Nieuweboer und H. Gutsche: Über 2-Benzolsulfonylamino-5(ß-methoxy-äthoxy)-pyrimidin (Glykodiazin). VI. Versuche zum Wirkungsmechanismus des oralen Antidiabeticums Glykodiazin bei gesunden Versuchspersonen, Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 18, 57o-577 (1968)

23. Glinsmann, W.H., F. Feldman, and W. Mertz: Plasma Chromium after Glucose Administration, Science 152: 1243-1245 (1966)

24. Glinsmann, W.H., and W. Mertz: Effect of Trivalent Chromium on Glucose Tolerance, Metabolism 15,6 : 51o-52o (1966)

25. Grodsky, G.M.: The Kinetics of Insulin Release, In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie (Hefter-Heubner, Neue Serie), Band XXXII/2: Insulin, Part 2, S. 1-16, herausgegeben von A. Hasselblatt und F.v. Bruchhausen. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1975)

26. Hales, C.N., P.J. Randle: Immunoassay of Insulin with Insulin-Antibody Precipitate, Biochem. J. 88, 137-146 (1963)

27. Hambidge, K.M.: Chromium Nutrition in the Mother and the Growing Child, In: Newer Trace Elements in Nutrition, edited by W. Mertz and W.E. Cornatzer, New York: Marcel Dekker, p. 169 (1971)

28. Hambidge, K.M.: Chromium Nutrition in Man, Am. J. Clin. Nutr. 27,5, 5o5-514 (1974)

29. Hambidge, K.M., and D.O. Rodgerson: Comparison of Hair Chromium Levels of Nulliparous and Parous Women, Am. J. Obstet. Gynecol. 1o3: 32o-321 (1969)

3o. Hambidge, K.M., D.O. Rodgerson, and D. O'Brien: Concentration of Chromium in the Hair of Normal Children and Children with Juvenile Diabetes mellitus, Diabetes 17,8 : 517-519 (1968)

31. Harding, P.E., G. Bloom, and J.B. Field: Effect of infusion of insulin into portal vein on hepatic extraction of insulin in anesthetized dogs, Amer. J. Physiol., 228, 158o (1975)

32. Hasselblatt, A.: Interrelationships between Lipid and Carbohydrate Metabolism, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak., 269, 331-346 (1971)

33. Hopkins, L.L., O. Ransome-Kuti, and A.S. Majaj: Improvement of Impaired Carbohydrate Metabolism by Chromium (III) in Malnourished Infants, Am. J. Clin. Nutr. 21,3: 2o3-211 (1968)

34. Huggett, A.S.G., D.A. Nixon: Use of Glucose Oxidase, Peroxidase, and O-Dianisidine in Determination of Blood and Urinary Glucose, Lancet, Lond. (1957/II), p. 368-37o

35. Kahn, C.R., D.M. Neville, and J. Roth: Insulin-Receptor Interaction in the Obese-Hyperglycemic Mouse. A Model of Insulin Resistance, J. Biol. Chem. 248, 244-25o (1973)

36. Kopito, L., R.K. Byers, and H. Schwachman: Lead in Hair of Children with Chronic Lead Poisoning, New Eng. J. Med. 276: 949 (1967)

37. Levine, R.A., D.H.P. Streeten, R.J. Doisy: Effects of Oral Chromium Supplementation on the Glucose Tolerance of Elderly Human Subjects, Metabolism 17,2: 114-125 (1968)

38. Massmann, H.: Heutiger Stand der Atomabsorptionsspektrometrie, Chimia 21,6, 217-226 (1967)

39. Massmann, H.: Vergleiche von Atomabsorption und Atomfluoreszenz in der Graphitküvette, Spectrochim. Acta 23 B (4), 215-226 (1968)

4o. Mathur, R.K., and R.J. Doisy: Effect of Diabetes and Diet on the Distribution of Tracer Doses of Chromium in Rats (36248), Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 139,3, 836-838 (1972)

41. Mauvais-Jarvis, P., P.-F. Plouin: Pertubations du métabolisme glucidique provoquées par les stéroides contraceptifs. La nouvelle Presse Médicale 4, 341 (1975)

42. Mehnert, H., und H. Förster: Stoffwechselkrankheiten, Biochemie und Klinik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 197o

43. Mertz, W.: Biological Role of Chromium, Federation Proc. 26,1, 186-193 (1967)

44. Mertz,W.: Neue Gesichtspunkte zur Wirkung des Spurenelementes Chrom im Kohlenhydrat-Stoffwechsel, Fortschr. Med. 85,17 : 739-742 (1967)

45. Mertz, W.: Chromium Occurrence and Function in Biological Systems, Physiol. Rev., 49,2, 163 (1969)

46. Mertz, W. und K. Schwarz: Relation of Glucose Tolerance Factor to Impaired Glucose Tolerance of Rats on Stock Diet, Am. J. Physiol. 196,3: 614-618 (1959)

47. Mertz, W. und E.E. Roginski: The Effect of Trivalent Chromium on Galactose Entry in Rat Epididymal Fat Tissue, J. Biol. Chem. 238: 858-872 (1963)

48. Mertz, W., E.E. Roginski Chromium Metabolism: The Glucose Tolerance Factor. In: Newer Trace Elements in Nutrition, edited by W. Mertz and W.E. Cornatzer, New York, Marcel Dekker, p. 123 (1971)

49. Mertz, W., E.W. Toepfer, E.E. Roginski,and M.M. Polansky: Present Knowledge of the Role of Chromium, Federation Proc. 33: 2275-228o (1974)

5o. Morgan, C.R., A. Lazarow: Immunoassay of Insulin Using a Two-Antibody System, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 11o, 29-32 (1962)

51. Morgan, C.R., A. Lazarow: Immunoassay of Insulin: Two Antibody System. Plasma Insulin Levels of Normal, Subdiabetic and Diabetic Rats, Diabetes 12: 115-126 (1963)

52. Morgan, C.R., R.L. Sorenson, A. Lazarow: Studies of an Inhibitor of the Two Antibody Immunoassay System, Diabetes 13: 1-5 (1964)

53. Morgan, J.M: Hepatic Chromium Content in Diabetic Subjects, Metabolism 21,4, 313-316 (1972)

54. Mortimore, G.E., F. Tietze: Studies on the Mechanism of Capture and Degradation of Insulin-J^{131} by the Cyclically Perfused Rat Liver, Ann. N.Y. Acad. Sci., 82, 329-337 (1959)

55. Olefsky, J.M., G.M. Reaven: Effects of Age and Obesity on Insulin Binding to Isolated Adipocytes, Endocrinology, 96, 1486-1498 (1975)

56. O'Sullivan, J.B., P.J. Snyder, A.C. Sporer, R.v. Dandrow, jr., D. Charles: Intravenous Glucose Tolerance Test and its Modification by Pregnancy, J. Clin. Endocr. Metab., 31, 33-37 (197o)

57. Perkons, A.K.,and R.E. Jervis: Trace Elements in Human Head Hair, J. Forensic Sci. 11: 5o (1966)

58. Pfeiffer, E.F.: Statik und Dynamik der Insulinsekretion bei Diabetes, Proto-Diabetes und Adipositas. In: Handbuch des Diabetes mellitus, Pathophysiologie und Klinik, herausgegeben von E.F. Pfeiffer, Band 2, S. 123-158; J.F. Lehmanns-Verlag, München (1971)

59. Pfeiffer, E.F. und R. Ziegler: Die Inselzellhormone: Insulinsekretion in vivo (Tierexperimentelle Befunde), In: Handbuch des Diabetes mellitus, Pathophysiologie und Klinik, herausgegeben von E.F. Pfeiffer, Band 1, S. 221-246; J.F. Lehmanns-Verlag, München (1969)

6o. Prasad, A.S.: Nutritional Metabolic Role of Zinc, Fed. Proc. 26: 172 (1967)

61. Roginski, E.E., W. Mertz: Effects of Chromium (III) Supplementation on Glucose and Amino Acid Metabolism in Rats Fed a Low Protein Diet, J. Nutr. 97,4, Pt. 1, 525-536 (1969)

62. Schaller, K.-H., H.-G. Essing, H. Valentin, G. Schäcke: Quantitative Chrombestimmung im Harn, Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 9, 434-437 (1972)

63. Schroeder, H.A.: Chromium Deficiency in Rats: A Syndrome Simulating Diabetes Mellitus with Retarded Growth, J. Nutrition 88, 439-445 (1966)

64. Schroeder, H.A.: Cadmium, Chromium and Cardiovascular Disease, Circulation, 35,3: 57o-582 (1967)

65. Schroeder, H.A.: The Role of Chromium in Mammalian Nutrition, Amer. J. Clin. Nutr. 21, 23o-244 (1968)

66. Schwarz, K., W. Mertz: Chromium (III) and the Glucose Tolerance Factor. Arch. Biochem. Biophys. 85: 292-295, (1959)

67. Sherman, L., J.A. Glennon, W.J. Brech, G.H. Klomberg and E.S. Gordon: Failure of Trivalent Chromium to Hyperglycemia in Diabetes Mellitus, Metabolism 17,5, 439-442 (1968)

68. Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, 2. Auflage, S. 233-238, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1973)

69. Sole, A.H., I.D. Goldfine, J. Roth, C.R. Kahn, and D.M. Neville jr.: Thymic Lymphocytes in Obese (ob/ob) Mice. A. Mirror of the Insulin Receptor Defect in Liver and Fat, J. Biol. Chem., 249, 4127-4131 (1974)

7o. Spellacy, W.N., W.C. Buhi, S.A. Birk, and S.A. McCreary: Studies of Chlormadinone Acetate and Mestranol on Blood Glucose and Plasma Insulin. II. Twelfth Month Oral Glucose Tolerance Test, Fertility and Sterility, 22, 224-228 (1971)

71. Spellacy, W.N., A.G.W. McLeod, W.H. Buhi, and S.A. Birk: The Effects of Medroxyprogesterone Acetate on Carbohydrate Metabolism: Measurements of Glucose, Insulin and Growth Hormone after Twelve Months'Use, Fertility and Sterility, 23, 239-244 (1971)

72. Strain, W.H., L.T. Steadman, C.A. Lankau, W.P. Berliner, and W.J. Pories: Analysis of Zinc Levels in Hair for the Diagnosis of Zinc Deficiency in Man, J. Lab. Clin. Med. 68: 244 (1966)

73. Tarnowski, W.,and H.J. Seitz: Regulation des Fettstoffwechsels im Hunger und nach Wiederfütterung mit Kohlenhydraten, Internist, 11, 161-18o (197o)

74, Tipton, I.H.: Distribution of trace metals in the human body. In: Metal Binding in Medicine, edited by M.J. Seven. Philadelphia: Lippincott, p. 27-42 (196o)

75. Vermeulen, A.,and M. Thiery: Hormonal Contraceptives and Carbohydrate Tolerance. II. Influence of Medroxyprogesterone Acetate and Chronic Oral Contraceptives, Diabetologia, 1o, 1-7 (1974)

76. Walsh, A.: The Application of Atomic Absorption Spectra to Chemical Analysis, Spectrochim. Acta 7,2, p. 1o8-117 (1955)

77. Weber, E.: Grundriß der biologischen Statistik, S. 5o1, S. Fischer-Verlag, Stuttgart (1967)

78. Welz, B., E. Wiedeking: Bestimmung von Spurenelementen in Serum und Urin mit flammenloser Atomisierung, Z. Anal. Chem., 252, H. 2-3, 111-118 (197o)

79. Whichelow, M.J., W.J.H.Butterfield: Peripheral Glukose Uptake in Man in Diabetes and Obesity. In: Handbuch des Diabetes mellitus, Pathophysiologie und Klinik, herausgegeben von E. Pfeiffer, Band 2, S. 259-271, J.F. Lehmanns-Verlag München (1971)

8o. Duncombe, H.G. The Colorimetric Micro-Determination of Non-Esterified Fatty Acids in Plasma, Clin. Chim.Acta 9, 122-125 (1964)

8. Aufteilung der gemeinschaftlichen Doktorarbeit

Nach dem ursprünglichen Konzept waren zwei voneinander unabhängige Studien an gesunden Probanden bzw. Erwachsenendiabetikern vorgesehen, die - aufeinander aufbauend - als getrennte Dissertationen von Christian Fojuth und Detlev Krüger vorgelegt werden sollten.

Da in beiden Studien jedoch nahezu identische Ergebnisse in Bezug auf das Serumchrom erhalten wurden, erschien eine derartige formale Aufteilung nicht mehr sinnvoll.

Die von beiden Autoren parallel und selbständig durchgeführten Studien an den zwei unterschiedlichen Kollektiven wurden deshalb zu einer gemeinsamen Dissertation zusammengefaßt. Aus diesem Grunde auch fertigten Christian Fojuth und Detlev Krüger Einleitung, Darstellung der Methodik und verwendeten Statistik sowie Diskussion und Zusammenfassung gemeinschaftlich an.

Für die eigentlichen klinisch-experimentellen Untersuchungen, d.h. die Belastungsteste, sämtliche Laborbestimmungen, Auswertungen sowie die Darstellung der Resultate im Ergebnisteil der Arbeit (einschließlich der Tabellen und Graphiken) sind dagegen die beiden Doktoranden getrennt verantwortlich: Die Teilstudie an stoffwechselgesunden Probanden wurde von Christian Fojuth, die an Erwachsenendiabetikern von Detlev Krüger durchgeführt.

1o. Danksagung

Unser Dank gilt hier an erster Stelle
Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W. Losert für die freundliche Überlassung des Themas. Er war jederzeit bereit, uns bei den verschiedensten Schwierigkeiten, die im Verlauf dieser Studie nicht ausbleiben konnten, mit zahlreichen Anregungen bei der Organisation und Durchführung behilflich zu sein.

Ebenso möchten wir an dieser Stelle der gesamten II. Inneren Abteilung des Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin-Schöneberg (Chefarzt Dr. med. H.-W. Muth) und insbesondere Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Gutsche, damals Oberarzt an dieser Klinik, für die Ermöglichung des klinischen Teils dieser Studie und seine ständige Beratung danken.

Ferner danken wir der Schering AG Berlin/Bergkamen für die Überlassung ihrer Laboratorien, in denen wir die verschiedenen Stoffwechselparameter bestimmen durften und für die Möglichkeit, den Literaturdienst ebenso wie die Biometrisch-Statistische Abteilung in Anspruch zu nehmen.

Nicht zuletzt gilt unser Dank Herrn Dr. D. Behne, unter dessen Rat und Verantwortung sämtliche Serumchrombestimmungen im Hahn-Meitner-Institut für Kernforschung Berlin erfolgten.

9.1 Lebenslauf

Name:	Christian Fojuth
geboren:	am 24.7.1949 in Berlin-Tempelhof als erstes von drei Kindern des Dr.med. Gerhard Fojuth und seiner Ehefrau Dr.med. Margot, geb. Hillebrand
eingeschult:	Ostern 1956 in die 5. Grundschule von Berlin-Steglitz
umgeschult:	Ostern 1960 in das Canisius-Kolleg (Gymnasium) in Berlin-Tiergarten und dort die
Reifeprüfung	am 6.2.1969 abgelegt
Studiengang:	vom SS 1969 bis zum WS 1974/75 Medizinstudium an der FU Berlin
Naturwissenschaftliche Vorprüfung:	am 16.3.1970 mit der Note "sehr gut"
Ärztliche Vorprüfung:	am 1.9.1971 mit der Note "sehr gut"
Durchführung der dieser Dissertation zugrunde liegenden Untersuchungen:	während des klinischen Studienabschnitts in den Jahren 1972 bis 1974 in den Forschungslaboratorien der Schering AG und im Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhaus Berlin
Ärztliche Prüfung:	am 17.2.1975 mit der Note "sehr gut" bestanden
Eheschließung:	am 27.6.1975 mit Sabine Fojuth, geb. Koch

Medizinalassistentenzeit:	vom 1.4. - 31.7.1975 in der II. Inneren Abteilung des Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhauses, vom 1.9. - 31.12.1975 in der Chirurgischen Abteilung des Klinikum Westend, vom 1.1.1976 an in der Augenabteilung des Klinikum Steglitz

9.2 Lebenslauf

Name:	Detlev Krüger
geboren:	am 6.9.1949 in Berlin-Wilmersdorf als Sohn des Schneidermeisters Willi Krüger und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Russek
eingeschult:	Ostern 1956 in die 9. Grundschule Lankwitz
umgeschult:	Ostern 1962 in die 1. OG Berlin-46
Reifeprüfung:	4.2.1969
Studiengang:	vom SS 1969 bis zum WS 1974/75 Medizinstudium an der FU Berlin
Naturwissenschaftliche Vorprüfung:	am 16.3.197o mit der Note "sehr gut"
ärztliche Vorprüfung:	am 1.9.1971 mit der Note "sehr gut"
Durchführung der dieser Dissertation zugrunde liegenden Untersuchungen:	während des klinischen Studienabschnitts in den Jahren 1972 bis 1974 in den Forschungslaboratorien der Schering AG und im Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhaus Berlin
Eheschließung:	am 29.12.1972 mit Annette Krüger, geb. Wörmann
Ärztliche Prüfung:	am 17.2.1975 mit der Note "sehr gut" bestanden

Medizinalassistentenzeit:	vom 1.4. - 31.7.1975 in der Dermatologischen Abt. des Städt. Krankenhauses Britz, vom 1.9. - 31.12.1975 in der Chirurgischen Abt. des Städt. Krankenhauses Schöneberg, vom 1.1.1976 an in der 4. Inneren Abt. des Städt. Krankenhauses Neukölln, Bereich Britz.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198